

Rec' CT/PTO 06 APR 2005 #2  
PCT/JP 03/12890

08.10.03

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

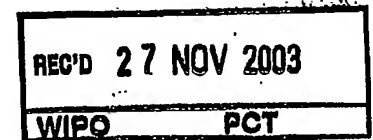
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日      2 0 0 2 年 1 0 月    9 日  
Date of Application:

出 願 番 号      特 願 2 0 0 2 - 2 9 5 6 1 6  
Application Number:  
[ST. 10/C] :      [ J P 2 0 0 2 - 2 9 5 6 1 6 ]

出 願 人      東レ株式会社  
Applicant(s):

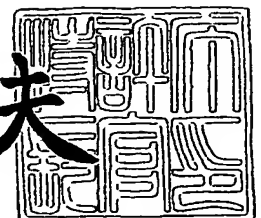


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 1 月 1 3 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号    出証特 2 0 0 3 - 3 0 9 3 6 6 6

【書類名】 特許願

【整理番号】 02802

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/13

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研  
究所 医薬研究所内

【氏名】 泉本 直樹

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研  
究所 医薬研究所内

【氏名】 河合 孝治

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研  
究所 医薬研究所内

【氏名】 川村 邦昭

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研  
究所 医薬研究所内

【氏名】 藤村 森広

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研  
究所 医薬研究所内

【氏名】 駒形 俊和

【特許出願人】

【識別番号】 000003159

【氏名又は名称】 東レ株式会社

【代理人】

【識別番号】 100088546

【弁理士】

【氏名又は名称】 谷川 英次郎

【電話番号】 03-3238-9182

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 053235

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9116340

【プルーフの要否】 要

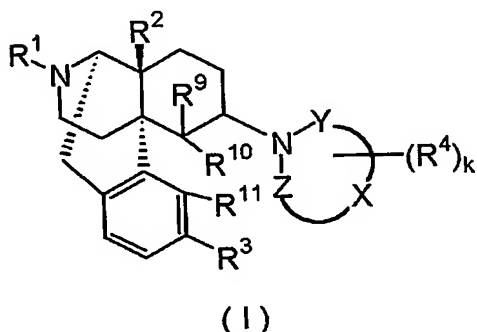
【書類名】 明細書

【発明の名称】 頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤及び含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

【化 1】



[式中 R<sup>1</sup> は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 から 8 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 3 から 7 のアルケニル、フランニルアルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である)、チエニルアルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である) 又はピリジルアルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である) を表し (ただしアラルキル、フランニルアルキル、チエニルアルキル、ピリジルアルキルは炭素数 1 ～ 5 のアルキル、炭素数 1 ～ 5 のアルコキシ、炭素数 1 ～ 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびメチレンジオキシから成る群より選ばれる少なくとも 1 つの置換基で置換されていてもよい)、

R<sup>2</sup> は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 3 から 7 のアルケニロキシ、炭素数 7 から 13 のアラルキロキシ、または炭素数 1 から 5 のアルカノイロキシを表し、

R<sup>3</sup> は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイロキシ、または炭素数 7 から 13 のアラルキロキシを表し、

Y、Z は独立して原子価結合、または -C(=O)- を表し、



—X—は炭素数2から7の環状構造構成炭素鎖（そのうち1個以上の炭素原子は窒素、酸素、硫黄原子で置き換わっていてもよく、不飽和結合が含まれていてもよい）を表し、

kは0から8の整数を表し、

R<sup>4</sup>は含窒素環状構造上のk個の置換基であり、それぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、炭素数6から12のアリール、イソチオシアナト、SR<sup>6</sup>、SOR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>7</sup>)COR<sup>8</sup>（ここで、pは0から5の整数を表し、R<sup>6</sup>は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数3から7のアルケニルまたは炭素数6から12のアリールを表し、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はそれぞれ別個に水素、炭素数1から5のアルキル、または炭素数7から13のアラルキルを表す）、炭素数1から5のアルキル（ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでいても良い）、炭素数7から13のシクロアルキルアルキル（ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでいても良い）、炭素数7から13のアラルキル（ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでいても良い）、若しくは炭素数7から13のアラルキロキシ（ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでいても良い）を表すか（ただしアラルキル、アラルキロキシは炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびメチレンジオキシから成る群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい）、またはk個のR<sup>4</sup>のうち、同一の炭素原子または硫黄原子に結合した2個のR<sup>4</sup>が一つの酸素原子となってカルボニル基またはスルホキシド基を形成するか、同一の硫黄原子に結合した4個のR<sup>4</sup>が2個の酸素原子となりスルホン基を形成するか、さらにはまた隣接する炭素にそれぞれ置換する2個のR<sup>4</sup>が一緒になって無置換または1以上の置換基R<sup>5</sup>で置換されたベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シク

ロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環若しくはシクロヘプタン縮合環を表し、 $R^5$ はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、炭素数6から12のアリール、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、または $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ （ここで、 $p$ は0から5の整数を表し、 $R^6$ は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数3から7のアルケニルまたは炭素数6から12のアリールを表し、 $R^7$ 、 $R^8$ はそれぞれ別個に水素、炭素数1から5のアルキル、または炭素数7から13のアラルキルを表す）を表し、

$R^9$ は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルケニル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数1から3のヒドロキシアルキル、 $(CH_2)_pOR^6$ 、又は $(CH_2)_pCO_2R^6$ （ $p$ 、 $R^6$ は前記定義に同じ）を表し、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ は結合して $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-CH_2-$ を表すか、または $R^{10}$ が水素で、 $R^{11}$ が水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、または炭素数1から5のアルカノイロキシを表す]

で示される含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

【請求項2】 一般式(I)において、 $Y$ 、 $Z$ のどちらか一方が $-C(=O)-$ である請求項1記載の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

【請求項3】 一般式(I)において、 $Y$ 、 $Z$ がともに $-C(=O)-$ である請求項1記載の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

【請求項4】 一般式(I)において、 $R^1$ は水素、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数6～8のシクロアルケニルアルキル、炭素数6～12のアリール又は炭素数3から7のアルケニルを表し、少なくとも2個の $R^4$ が隣接する炭素にそれぞれ置換する置換基であって、その2個の $R^4$ が一緒になって無置換または1以上の置換基 $R^5$ で置換されたベンゼン縮合環、ピリジン縮合

環、ナフタレン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環又はシクロヘプタン縮合環を形成している請求項3記載の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

【請求項5】 一般式(I)において、 $R^1$ が水素、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル又はアリル、プレニルであり、  
 $R^2$ が、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシ、アリルオキシ又はベンジロキシであり、  
 $R^3$ が、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシ又はベンジロキシであり、  
 $k$ は0から6の整数であり、  
少なくとも2個の $R^4$ が隣接する炭素にそれぞれ置換する置換基であって、その2個の $R^4$ が0～4個の置換基 $R^5$ で置換されたベンゼン縮合環であり、  
 $R^5$ はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SO$   
 $R^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、または $(CH_2)_pNR^7R^8$ 又は $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ （ここで、 $p$ は0から5の整数を表し、 $R^6$ は水素、またはメチル、エチル、プロピル若しくはフェニルを表し、 $R^7$ 、 $R^8$ はそれぞれ別個に水素、メチル、エチル、プロピル又はベンジルを表す）であり、  
 $R^9$ が水素又はメチルであり、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ が結合して—O—であるか、または $R^{10}$ が水素で、 $R^{11}$ が水素、ヒドロキシ又はメトキシである請求項4記載の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

【請求項6】 一般式(I)において、 $Y$ 、 $Z$ がともに原子価結合である請求項1記載の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

【請求項7】 一般式(I)において、 $R^1$ が水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数7から13のアラルキル、フラニルアルキル（ただしアルキル部の炭

素数は 1 から 5 である)、チエニルアルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である)、又はピリジルアルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である) であり、少なくとも 2 個の  $R^4$  が隣接する炭素にそれぞれ置換する置換基であって、その 2 個の  $R^4$  が一緒になって無置換または 1 以上の置換基  $R^5$  で置換されたベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環又はシクロヘプタン縮合環を形成している請求項 6 記載の含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩である頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

【請求項 8】 一般式 (I) において、 $R^1$  が水素、メチル、エチル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、2-フラニルメチル、2-フラニルエチル、2-フラニルプロピル、3-フラニルメチル、3-フラニルエチル、3-フラニルプロピル、2-チオフェニルメチル、2-チオフェニルエチル、2-チオフェニルプロピル、3-チオフェニルメチル、3-チオフェニルエチル、3-チオフェニルプロピル、2-ピリジルメチル、2-ピリジルエチル、2-ピリジルプロピル、3-ピリジルメチル、3-ピリジルエチル、3-ピリジルプロピル、4-ピリジルメチル、4-ピリジルエチル、又は 4-ピリジルプロピルであり、 $R^2$  が、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシ、アリルオキシ、又はベンジロキシであり、 $R^3$  が、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシ、又はベンジロキシであり、 $k$  は 0 から 6 の整数であり、少なくとも 2 個の  $R^4$  が隣接する炭素にそれぞれ置換する置換基であって、その 2 個の  $R^4$  が 0 ～ 4 個の置換基  $R^5$  で置換されたベンゼン縮合環であり、他の  $R^4$  はそれぞれ別個に、メチル、エチル、プロピル若しくはベンジル、であるか、又は同一の炭素原子に結合した 2 個の  $R^4$  が一つの酸素原子となったカルボニル基であり、 $R^5$  はそれぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR$

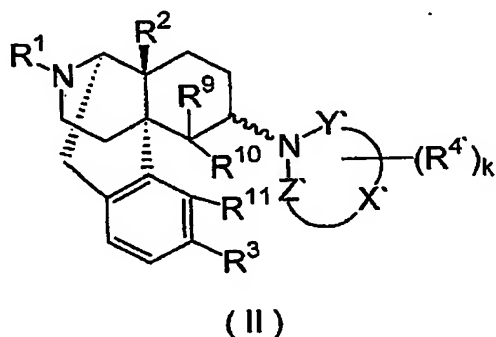
6、 $\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^6$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{COR}^6$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、または $(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$ 、又は $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^7)\text{COR}^8$ （ここで、 $p$ は0から5の整数を表し、 $\text{R}^6$ は水素、またはメチル、エチル、プロピル若しくはフェニルを表し、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ はそれぞれ別個に水素、メチル、エチル、プロピル若しくはベンジルを表す）であり、

$\text{R}^9$ が水素、又はメチルであり、

$\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ が結合して $-\text{O}-$ であるか、または $\text{R}^{10}$ が水素で、 $\text{R}^{11}$ が水素、ヒドロキシ若しくはメトキシである請求項7記載の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤。

【請求項9】 一般式 (II)

【化2】



〔式中、 $\text{R}^1$ は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数6から8のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数3から7のアルケニル、フランニルアルキル（ただしアルキル部の炭素数は1から5である）、チエニルアルキル（ただしアルキル部の炭素数は1から5である）、又はピリジルアルキル（ただしアルキル部の炭素数は1から5である）を表し、（ただしアラルキル、フランニルアルキル、チエニルアルキル、ピリジルアルキルは炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、およびメチレンジオキシから成る群より選ばれる少なく

とも1つの置換基で置換されていてもよい)、

R<sup>2</sup>は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数3から7のアルケニロキシ、炭素数7から13のアラルキロキシ、または炭素数1から5のアルカノイロキシを表し、

R<sup>3</sup>は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイロキシ、または炭素数7から13のアラルキロキシを表し、

Y<sup>-</sup>、Z<sup>-</sup>は独立して原子価結合、または-C(=O)-を表し、

-X<sup>-</sup>-は炭素数2から7の環状構造構成炭素鎖(そのうち1個以上の炭素原子は窒素、酸素、硫黄原子で置き換わっていてもよく、不飽和結合が含まれていてもよい)を表し、

kは0から8の整数を表し、

R<sup>4</sup><sup>-</sup>は含窒素環状構造上のk個の置換基であり、それぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、炭素数6から12のアリール、イソチオシアナト、SR<sup>6</sup>、SOR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>7</sup>)COR<sup>8</sup>(ここで、pは0から5の整数を表し、R<sup>6</sup>は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数3から7のアルケニルまたは炭素数6から12のアリールを表し、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はそれぞれ別個に水素、炭素数1から5のアルキル、または炭素数7から13のアラルキルを表す)、炭素数1から5のアルキル(ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでいても良い)、炭素数7から13のシクロアルキルアルキル(ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでいても良い)、炭素数7から13のアラルキル(ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでいても良い)、炭素数7から13のアラルキロキシ(ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでいても良い)を表すか(ただしアラルキル、アラルキロキシは炭素数1~5のアルキル、炭素数1~5のアルコキシ、炭素数1~5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル

、トリフルオロメトキシおよびメチレンジオキシから成る群より選ばれる少なくとも 1 つの置換基で置換されていてもよい)、または  $k$  個の  $R^4$  のうち、同一の炭素原子または硫黄原子に結合した 2 個の  $R^4$  が一つの酸素原子となってカルボニル基またはスルホキシド基を形成するか、同一の硫黄原子に結合した 4 個の  $R^4$  が 2 個の酸素原子となりスルホン基を形成するか、さらにはまた隣接する炭素にそれぞれ置換する 2 個の  $R^4$  が一緒になって無置換または 1 以上の置換基  $R^5$  で置換されたベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環若しくはシクロヘプタン縮合環を表し、

$R^5$  はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルキル、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、または  $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$  (ここで、 $p$  は 0 から 5 の整数を表し、 $R^6$  は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 3 から 7 のアルケニルまたは炭素数 6 から 12 のアリールを表し、 $R^7$ 、 $R^8$  はそれぞれ別個に水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、または炭素数 7 から 13 のアラルキルを表す) を表し、

$R^9$  は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルケニル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 1 から 3 のヒドロキシアルキル、又は  $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$  ( $p$ 、 $R^6$  は前記定義に同じ) を表し、

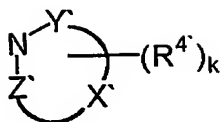
$R^{10}$ 、 $R^{11}$  は結合して  $-O-$ 、 $-S-$ 、若しくは  $-CH_2-$  を表すか、または  $R^{10}$  が水素で、 $R^{11}$  が水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、若しくは炭素数 1 から 5 のアルカノイロキシを表し、

ただし上記化合物のうち、

i)  $Y'$ 、 $Z'$  がともに原子価結合の場合は、少なくとも 1 個以上の  $R^4$  で置換されていなければならない、

式 (III)

## 【化 3】



(III)

ii)  $R^2$  および含窒素環状置換基である式 (III) がシス配置であって、 $Y'$ 、 $Z'$  がともに  $-C(=O)-$  で、 $R^1$  がシクロプロピルメチル又はアリルで、 $R^2$  が水素又はヒドロキシで、 $R^3$  がヒドロキシ、メトキシ又はアセトキシで、 $-X'$  が炭素数 2 の環状構造構成炭素鎖であり、2 個の  $R^4'$  が一緒になってベンゼン縮合環を形成する場合は、縮合ベンゼン環は  $R^5$  で置換されていなければならず、および

iii)  $R^2$  および含窒素環状置換基である式 (III) がシス配置であって、 $Y'$ 、 $Z'$  がともに  $-C(=O)-$ 、 $R^1$  がメチル又はシクロプロピルメチルで、 $R^2$  が水素又はヒドロキシで、 $R^3$  がヒドロキシ、メトキシ又はアセトキシで、 $-X'$  が炭素数 2 の環状構造構成炭素鎖である場合は、2 個の  $R^4'$  が一緒になって  $R^5$  で置換されたベンゼン縮合環を形成もしくは、1 以上の  $R^4'$  が環状構造構成炭素鎖の炭素を置換しなければならない]

で示される含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

【請求項 10】 一般式 (II) において、 $Y'$ 、 $Z'$  のどちらか一方が  $-C(=O)-$  である請求項 9 記載のモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

【請求項 11】 一般式 (II) において、 $Y'$ 、 $Z'$  がともに  $-C(=O)-$  である請求項 9 記載のモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

【請求項 12】 一般式 (II) において、 $R^1$  は水素、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 ～ 8 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 6 ～ 12 のアリール、又は炭素数 3 から 7 のアルケニルを表し、少なくとも 2 個の  $R$



4' が隣接する炭素にそれぞれ置換する置換基であって、その 2 個の  $R^4$  が一緒になって無置換または 1 以上の置換基  $R^5$  で置換されたベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環、又はシクロヘプタン縮合環を形成している請求項 11 記載のモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

【請求項 13】 一般式 (II) において、 $R^1$  が水素、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、アリル、又はプレニルであり、

$R^2$  が、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシ、アリルオキシ、又はベンジロキシであり、

$R^3$  が、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシ、又はベンジロキシであり、

$k$  は 0 から 6 の整数であり、

少なくとも 2 個の  $R^4$  が隣接する炭素にそれぞれ置換する置換基であって、その 2 個の  $R^4$  が 0 ～ 4 個の置換基  $R^5$  で置換されたベンゼン縮合環であり、

$R^5$  はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SO$   $R^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、または  $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、又は  $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$  (ここで、 $p$  は 0 から 5 の整数を表し、 $R^6$  は水素、メチル、エチル、プロピル、若しくはフェニルを表し、 $R^7$ 、 $R^8$  はそれぞれ別個に水素、メチル、エチル、プロピル、若しくはベンジルを表す) であり、

$R^9$  が水素又はメチルであり、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$  が結合して  $-O-$  であるか、または  $R^{10}$  が水素で、 $R^{11}$  が水素、ヒドロキシ若しくはメトキシである請求項 12 記載のモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

【請求項 14】 一般式 (II) において、 $Y'$ 、 $Z'$  がともに原子価結合で

ある請求項 9 記載のモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

【請求項 15】 一般式 (II) において、 $R^1$  は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、フラニルアルキル（ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である）、チエニルアルキル（ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である）、又はピリジルアルキル（ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である）を表し、少なくとも 2 個の  $R^4$  が隣接する炭素にそれぞれ置換する置換基であって、その 2 個の  $R^4$  が一緒になって無置換若しくは 1 以上の置換基  $R^5$  で置換されたベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環、又はシクロヘプタン縮合環を形成している請求項 14 記載のモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

【請求項 16】 一般式 (II) において、 $R^1$  が水素、メチル、エチル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、2-フラニルメチル、2-フラニルエチル、2-フラニルプロピル、3-フラニルメチル、3-フラニルエチル、3-フラニルプロピル、2-チオフェニルメチル、2-チオフェニルエチル、2-チオフェニルプロピル、3-チオフェニルメチル、3-チオフェニルエチル、3-チオフェニルプロピル、2-ピリジルメチル、2-ピリジルエチル、2-ピリジルプロピル、3-ピリジルメチル、3-ピリジルエチル、3-ピリジルプロピル、4-ピリジルメチル、4-ピリジルエチル、又は 4-ピリジルプロピルであり、  
 $R^2$  が、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシ、アリルオキシ、又はベンジロキシであり、  
 $R^3$  が、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシ、又はベンジロキシであり、  
 $k$  は 0 から 6 の整数であり、  
少なくとも 2 個の  $R^4$  が隣接する炭素にそれぞれ置換する置換基であって、その 2 個の  $R^4$  が 0 ～ 4 個の置換基  $R^5$  で置換されたベンゼン縮合環であり、他の  $R^4$  はそれぞれ別個に、メチル、エチル、プロピル若しくはベンジル、であるか

、同一の炭素原子に結合した2個の $R^4$ が一つの酸素原子となったカルボニル基であり、

$R^5$ はそれぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、または $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、又は $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ （ここで、 $p$ は0から5の整数を表し、 $R^6$ は水素、またはメチル、エチル、プロピル、フェニルを表し、 $R^7$ 、 $R^8$ はそれぞれ別個に水素、メチル、エチル、プロピル、ベンジルを表す）であり、 $R^9$ が水素又はメチルであり、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ が結合して $-O-$ であるか、または $R^{10}$ が水素で、 $R^{11}$ が水素、ヒドロキシ若しくはメトキシである請求項15記載のモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩。

【請求項17】 請求項9から16のいずれか1項に記載のモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩を含有する医薬。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

##### 【発明の属する技術分野】

本発明は、新規な頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤、及び含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩に関する。

##### 【0002】

##### 【従来の技術】

近年、高齢化社会の到来とともに、頻尿・尿失禁に悩む患者の数は増加傾向にある。現在、頻尿または尿失禁に対する治療薬としては主に抗コリン作用、筋弛緩作用を有する塩酸プロピペリン、塩酸オキシブチニンおよび塩酸フラボキサートが使用されている。しかし、これらの既存薬は、口渇感、便秘等の消化器症状、起立性低血圧などの循環器症状、また尿閉、残尿等の排尿障害が副作用として

多く発生する。

【0003】

ところで、高齢者においては脳血管障害や痴呆症などが排尿障害の最大の原因と考えられている。近年、これらの脳疾患に伴う頻尿もしくは尿失禁の治療に抗コリンを主作用とする既存薬を処方することで、脳内アセチルコリンの働きが抑制され、本疾患である脳障害自体が進行してしまうことが懸念されている。

【0004】

さらに、近年ますます重視されている患者のクオリティーオブライフ (QOL) の向上という観点から、これらの既存薬が有する副作用は、とうてい容認できるものではなく、これらの副作用のない頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤の開発が強く望まれている。

【0005】

一方、含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体の先行技術として鎮痛薬および鎮咳薬用途が開示された特公昭41-18824号、および特公昭41-18826号、また特に薬理用途についての記載がないTetrahedron. 50, 9757, (1994)、Synth. Commun. 22, 913, (1992)、J. Med. Chem. 27, 1325, (1984). 等があるが、これら特許および文献には頻尿もしくは尿失禁の治療または予防用途については何ら開示されていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、副作用が軽減された新規な頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤、及び該治療または予防剤として有用な新規化合物を提供することを目的とする。

【0007】

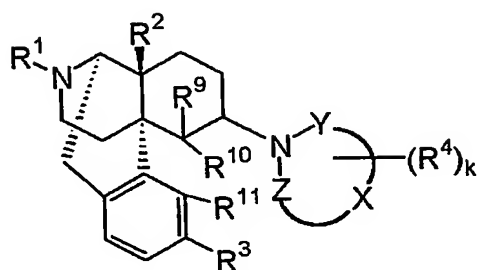
【課題を解決するための手段】

上記目的を達成するため鋭意検討した結果、新規な含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体を見出し、またそれらが優れた頻尿もしくは尿失禁の治療または予防効果を有し、かつ副作用が少ないことを見出し、本発明を完成した。

【0008】

すなわち本発明は、一般式 (I)

【化 4】



(I)

[式中 R<sup>1</sup> は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 から 8 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 3 から 7 のアルケニル、フランニルアルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である)、チエニルアルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である) 又はピリジルアルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である) を表し (ただしアラルキル、フランニルアルキル、チエニルアルキル、ピリジルアルキルは炭素数 1 ~ 5 のアルキル、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ、炭素数 1 ~ 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびメチレンジオキシから成る群より選ばれる少なくとも 1 つの置換基で置換されていてもよい)、

R<sup>2</sup> は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 3 から 7 のアルケニロキシ、炭素数 7 から 13 のアラルキロキシ、または炭素数 1 から 5 のアルカノイロキシを表し、

R<sup>3</sup> は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイロキシ、または炭素数 7 から 13 のアラルキロキシを表し、

Y、Z は独立して原子価結合、または -C(=O)- を表し、

-X- は炭素数 2 から 7 の環状構造構成炭素鎖 (そのうち 1 個以上の炭素原子は窒素、酸素、硫黄原子で置き換わっていてもよく、不飽和結合が含まれていてもよい) を表し、

k は 0 から 8 の整数を表し、

$R^4$  は含窒素環状構造上の  $k$  個の置換基であり、それぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、炭素数 6 から 12 のアリアル、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$  (ここで、 $p$  は 0 から 5 の整数を表し、 $R^6$  は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 3 から 7 のアルケニルまたは炭素数 6 から 12 のアリアルを表し、 $R^7$ 、 $R^8$  はそれぞれ別個に水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、または炭素数 7 から 13 のアラルキルを表す)、炭素数 1 から 5 のアルキル (ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでいても良い)、炭素数 7 から 13 のシクロアルキルアルキル (ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでいても良い)、炭素数 7 から 13 のアラルキル (ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでいても良い)、若しくは炭素数 7 から 13 のアラルキロキシ (ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでいても良い) を表すか (ただしアラルキル、アラルキロキシは炭素数 1 ~ 5 のアルキル、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ、炭素数 1 ~ 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびメチレンジオキシから成る群より選ばれる少なくとも 1 つの置換基で置換されていてもよい)、または  $k$  個の  $R^4$  のうち、同一の炭素原子または硫黄原子に結合した 2 個の  $R^4$  が一つの酸素原子となってカルボニル基またはスルホキシド基を形成するか、同一の硫黄原子に結合した 4 個の  $R^4$  が 2 個の酸素原子となりスルホン基を形成するか、さらにはまた隣接する炭素にそれぞれ置換する 2 個の  $R^4$  が一緒になって無置換または 1 以上の置換基  $R^5$  で置換されたベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環若しくはシクロヘプタン縮合環を表し、

$R^5$  はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、トリフルオロメチル、

トリフルオロメトキシ、シアノ、炭素数6から12のアリール、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、または $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ （ここで、 $p$ は0から5の整数を表し、 $R^6$ は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数3から7のアルケニルまたは炭素数6から12のアリールを表し、 $R^7$ 、 $R^8$ はそれぞれ別個に水素、炭素数1から5のアルキル、または炭素数7から13のアラルキルを表す）を表し、

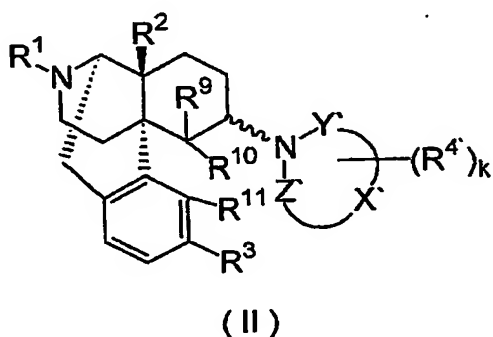
$R^9$ は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルケニル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数1から3のヒドロキシアルキル、 $(CH_2)_pOR^6$ 、又は $(CH_2)_pCO_2R^6$ （ $p$ 、 $R^6$ は前記定義に同じ）を表し、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ は結合して $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-CH_2-$ を表すか、または $R^{10}$ が水素で、 $R^{11}$ が水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、または炭素数1から5のアルカノイロキシを表す]

で示される含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤を提供する。

#### 【0009】

また、本発明は、一般式 (II)

#### 【化5】



[式中、 $R^1$ は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数6から8のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12

のアリール、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 3 から 7 のアルケニル、フラニルアルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である)、チエニルアルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である)、又はピリジルアルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である) を表し、(ただしアラルキル、フラニルアルキル、チエニルアルキル、ピリジルアルキルは炭素数 1 ~ 5 のアルキル、炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ、炭素数 1 ~ 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、およびメチレンジオキシから成る群より選ばれる少なくとも 1 つの置換基で置換されていてもよい)、

$R^2$  は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 3 から 7 のアルケニロキシ、炭素数 7 から 13 のアラルキロキシ、または炭素数 1 から 5 のアルカノイロキシを表し、

$R^3$  は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイロキシ、または炭素数 7 から 13 のアラルキロキシを表し、

$Y'$ 、 $Z'$  は独立して原子価結合、または  $-C(=O)-$  を表し、

$-X'-$  は炭素数 2 から 7 の環状構造構成炭素鎖 (そのうち 1 個以上の炭素原子は窒素、酸素、硫黄原子で置き換わっていてもよく、不飽和結合が含まれていてもよい) を表し、

$k$  は 0 から 8 の整数を表し、

$R^4'$  は含窒素環状構造上の  $k$  個の置換基であり、それぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、炭素数 6 から 12 のアリール、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$  (ここで、 $p$  は 0 から 5 の整数を表し、 $R^6$  は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 3 から 7 のアルケニルまたは炭素数 6 から 12 のアリールを表し、 $R^7$ 、 $R^8$  はそれぞれ別個に水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、または炭素数 7 から 13 のアラルキルを表す)、炭素数 1 から 5 のアルキル (ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、また



は不飽和結合を含んでいても良い)、炭素数7から13のシクロアルキルアルキル(ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでいても良い)、炭素数7から13のアラルキル(ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでいても良い)、炭素数7から13のアラルキロキシ(ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでいても良い)を表すか(ただしアラルキル、アラルキロキシは炭素数1~5のアルキル、炭素数1~5のアルコキシ、炭素数1~5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびメチレンジオキシから成る群より選ばれる少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい)、またはk個の $R^4$ のうち、同一の炭素原子または硫黄原子に結合した2個の $R^4$ が一つの酸素原子となってカルボニル基またはスルホキシド基を形成するか、同一の硫黄原子に結合した4個の $R^4$ が2個の酸素原子となりスルホン基を形成するか、さらにはまた隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の $R^4$ が一緒になって無置換または1以上の置換基 $R^5$ で置換されたベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環若しくはシクロヘプタン縮合環を表し、

$R^5$ はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、または $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ (ここで、pは0から5の整数を表し、 $R^6$ は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数3から7のアルケニルまたは炭素数6から12のアリールを表し、 $R^7$ 、 $R^8$ はそれぞれ別個に水素、炭素数1から5のアルキル、または炭素数7から13のアラルキルを表す)を表し、

$R^9$ は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルケニル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数1から3のヒドロキシアルキル、又は $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ (p、 $R^6$ は前記定義に同じ)を表し、

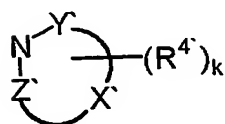
R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>は結合して—O—、—S—、若しくは—CH<sub>2</sub>—を表すか、またはR<sup>10</sup>が水素で、R<sup>11</sup>が水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、若しくは炭素数1から5のアルカノイロキシを表し、  
ただし上記化合物のうち、

i) Y<sup>′</sup>、Z<sup>′</sup>がともに原子価結合の場合は、少なくとも1個以上のR<sup>4′</sup>で置換されていなければならない、

式 (III)

【0010】

【化6】



(III)

ii) R<sup>2</sup>および含窒素環状置換基である式 (III) がシス配置であって、Y<sup>′</sup>、Z<sup>′</sup>がともに—C(=O)—で、R<sup>1</sup>がシクロプロピルメチル又はアリルで、R<sup>2</sup>が水素又はヒドロキシで、R<sup>3</sup>がヒドロキシ、メトキシ又はアセトキシで、—X<sup>′</sup>—が炭素数2の環状構造構成炭素鎖であり、2個のR<sup>4′</sup>が一緒になってベンゼン縮合環を形成する場合は、縮合ベンゼン環はR<sup>5</sup>で置換されていなければならない、および

iii) R<sup>2</sup>および含窒素環状置換基である式 (III) がシス配置であって、Y<sup>′</sup>、Z<sup>′</sup>がともに—C(=O)—、R<sup>1</sup>がメチル又はシクロプロピルメチルで、R<sup>2</sup>が水素又はヒドロキシで、R<sup>3</sup>がヒドロキシ、メトキシ又はアセトキシで、—X<sup>′</sup>—が炭素数2の環状構造構成炭素鎖である場合は、2個のR<sup>4′</sup>が一緒になってR<sup>5</sup>で置換されたベンゼン縮合環を形成もしくは、1以上のR<sup>4′</sup>が環状構造構成炭素鎖の炭素を置換しなければならない]

で示される含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩を提供する。

【0011】

**【発明の実施の形態】**

上記の通り、本発明の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤は、前記一般式 (I) で表される含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する。なお、本明細書において、「治療または予防剤」には、治療及び予防のいずれか一方に用いられるもののみならず、治療及び予防の両方に同時に用いられるものも包含される。

**【0012】**

一般式 (I) 中、Y が  $-C(=O)-$  の場合には、Z は  $-C(=O)-$  であることが好ましく、 $R^1$  は、水素、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 6 から 8 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 3 から 7 のアルケニルが好ましく、中でも水素、シクロプロピルメチル、2-シクロプロピルエチル、3-シクロプロピルプロピル、4-シクロプロピルブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロブテニルメチル、2-シクロブテニルエチル、3-シクロブテニルプロピル、フェニル、ナフチル、トリル、アリル、3-ブチニル、プレニルが好ましい。これらの中でも特に、水素、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、アリル、プレニルが好ましい。

**【0013】**

$R^2$  は、水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 3 から 7 のアルケニルオキシ、炭素数 7 から 13 のアラルキルオキシ、又は炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシであり、中でも水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アリルオキシ、ベンジルオキシ、アセトキシが好ましい。これらの中でも特に、水素、ヒドロキシ、メトキシ、アセトキシが好ましい。

**【0014】**

$R^3$  は、水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 7 から 13 のアラルキルオキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシであり、中でも水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、アセトキシが好ましい。これらの中でも特に、水素、ヒドロキシ、メトキシ、アセトキシが好ましい。

**【0015】**

—X—は炭素数2から4のアルキレン環構造構成炭素鎖であることが好ましく、中でも炭素数2のアルキレン環構造構成炭素鎖であることが好ましい。

#### 【0016】

R<sup>4</sup>は、炭素数1から5のアルキル（ただしアルキル鎖上に不飽和結合を含んでいてもよい）、炭素数7から13のアラルキル（ただしアルキル鎖上に不飽和結合を含んでいてもよい）、炭素数7から13のアラルキロキシ（ただしアルキル鎖上に不飽和結合を含んでいてもよい）が好ましく（ただしアラルキル、アラルキロキシは炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびメチレンジオキシから成る群より選ばれる少なくとも1つの置換基（本明細書では、ハロゲンも「置換基」という語に含める）で置換されていてもよい）が好ましく、または、2個のR<sup>4</sup>が隣接する炭素にそれぞれ置換する置換基であって、その2個のR<sup>4</sup>が一緒になってベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環、又はシクロヘプタン縮合環を形成することも好ましい。中でもエチル、エチリデン、プロピル、プロピリデン、ブチル、ブチリデン、ベンジル、ベンジリデン、メチルベンジル、メチルベンジリデン、フルオロベンジル、フルオロベンジリデン、トリフルオロメトキシベンジル、トリフルオロメトキシベンジリデン、フェネチル、フェネチリデン、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルメチリデン、フェノキシ、クロロフェノキシが好ましく、またはベンゼン縮合環を形成することも好ましい。

#### 【0017】

R<sup>5</sup>はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル、炭素数7から13のアラルキル、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、SR<sup>6</sup>、SOR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、または(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>7</sup>)COR<sup>8</sup>（ここで、pは0から5の整数を表し、R<sup>6</sup>は水素、炭素数1から5のアルキルまたは炭

素数6から12のアリールを表し、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はそれぞれ別個に水素、炭素数1から5のアルキル、または炭素数7から13のアラルキルを表す)が好ましく、特にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、イソチオシアナト、メルカプト、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、アセトキシ、フェニルオキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、スルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジメチルカルバモイル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、アミノが好ましい。

#### 【0018】

R<sup>9</sup>は、水素、炭素数1から5のアルキル、アリル、ベンジルが好ましく、特に水素、メチルが好ましい。

#### 【0019】

R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>は、結合して-O-であるもの、またはR<sup>10</sup>が水素で、R<sup>11</sup>が水素、ヒドロキシ、メトキシのものが好ましく、特に両者が結合して-O-であるものが好ましい。

#### 【0020】

一方、Yが原子価結合の場合には、Zは原子価結合であることが好ましく、R<sup>1</sup>は、水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数7から13のアラルキル、フラニルアルキル(炭素数1から5)、チエニルアルキル(炭素数1から5)、ピリジナルキル(炭素数1から5)が好ましく、中でも水素、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フラニルメチル、フラニルエチル、フラニルプロピル、チオフェニルメチル、チオフェニルエチル、チオフェニルプロピル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチル、ピリジニルプロピル、が好ましい。これらの中でも特に水素、メチル、フェネチル、フラニルエチル、チオフェニルエチル、ピリジニルエチルが好ましい。

#### 【0021】

R<sup>2</sup>は、水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数3から7のアルケニルオキシ、炭素数7から13のアラルキルオキシ、又は炭素数1から5のアルカノイルオキシであり、中でも水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アリルオキシ、ベンジルオキシ、アセトキシが好ましい。これらの中でも特に、水素、ヒドロキシ、メトキシ、アセトキシが好ましい。

#### 【0022】

R<sup>3</sup>は、水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数7から13のアラルキルオキシ、又は炭素数1から5のアルカノイルオキシであり、中でも水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、アセトキシが好ましい。これらの中でも特に、水素、ヒドロキシ、メトキシ、アセトキシが好ましい。

#### 【0023】

—X—は炭素数4から6のアルキレン環構造構成炭素鎖が好ましく、このうち1個もしくは2個の炭素原子が酸素、硫黄、または窒素原子で置き換わっていることが好ましい。中でも炭素数5のアルキレン環構造構成炭素鎖で、このうち1個の炭素原子が酸素、硫黄、または窒素原子で置き換わっていることが好ましい。

#### 【0024】

R<sup>4</sup>は、CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>（ここでR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はそれぞれ別個に水素、メチル、エチル、プロピル、ベンジルを表す）が好ましく、または2個のR<sup>4</sup>が隣接する炭素にそれぞれ置換する置換基であって、その2個のR<sup>4</sup>が一緒になってベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環、又はシクロヘプタン縮合環を形成することも好ましい。中でもジメチルアミド、ジエチルアミドが好ましく、またはベンゼン縮合環を形成することが好ましい。他のR<sup>4</sup>はそれぞれ別個に、メチル、エチル、プロピル、若しくはベンジルが好ましく、または同一の炭素原子に結合した2個のR<sup>4</sup>が一緒になって一つの酸素原子となったカルボニル基を形成することが好ましく、特にカルボニル基に隣接する炭素原子が窒素原子に置き換わってアミド結合を形成することが好ましい。

## 【0025】

R<sup>5</sup>はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル、炭素数7から13のアラルキル、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、SR<sup>6</sup>、SOR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、または(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>7</sup>)COR<sup>8</sup>（ここで、pは0から5の整数を表し、R<sup>6</sup>は水素、炭素数1から5のアルキルまたは炭素数6から12のアリールを表し、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はそれぞれ別個に水素、炭素数1から5のアルキル、または炭素数7から13のアラルキルを表す）が好ましく、特に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、イソチオシアナト、メルカプト、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、アセトキシ、フェニルオキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、スルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジメチルカルバモイル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、アミノが好ましい。

## 【0026】

R<sup>9</sup>は、水素、炭素数1から5のアルキル、アリル、ベンジルが好ましく、特に水素、メチルが好ましい。

## 【0027】

R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>は、結合して-O-であるもの、またはR<sup>10</sup>が水素で、R<sup>11</sup>が水素、ヒドロキシ、若しくはメトキシのものが好ましく、特に両者が結合して-O-であるものが好ましい。

## 【0028】

本発明はまた、上記一般式(II)で表される含窒素環状置換基を有するモルヒナ誘導体、またはその薬理学的に許容される酸付加塩をも提供する。

## 【0029】

一般式(II)中、Y`が $-C(=O)-$ の場合には、Z`は $-C(=O)-$ であることが好ましく、R<sup>1</sup>は、水素、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数6から8のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数3から7のアルケニルが好ましく、中でも水素、シクロプロピルメチル、2-シクロプロピルエチル、3-シクロプロピルプロピル、4-シクロプロピルブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロブテニルメチル、2-シクロブテニルエチル、3-シクロブテニルプロピル、フェニル、ナフチル、トリル、アリル、3-ブチニル、プレニルが好ましい。これらの中でも特に、水素、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、アリル、プレニルが好ましい。

## 【0030】

R<sup>2</sup>は、水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数3から7のアルケニルオキシ、炭素数7から13のアラルキルオキシ、又は炭素数1から5のアルカノイルオキシであり、中でも水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アリルオキシ、ベンジルオキシ、アセトキシが好ましい。これらの中でも特に、水素、ヒドロキシ、メトキシ、アセトキシが好ましい。

## 【0031】

R<sup>3</sup>は、水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数7から13のアラルキルオキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシであり、中でも水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、アセトキシが好ましい。これらの中でも特に、水素、ヒドロキシ、メトキシ、アセトキシが好ましい。

## 【0032】

$-X'-$ は炭素数2から4のアルキレン環構造構成炭素鎖であることが好ましく、中でも炭素数2のアルキレン環構造構成炭素鎖であることが好ましい。

## 【0033】

R<sup>4</sup>`は、炭素数1から5のアルキル（ただしアルキル鎖上に不飽和結合を含んでいてもよい）、炭素数7から13のアラルキル（ただしアルキル鎖上に不飽和結合を含んでいてもよい）、又は炭素数7から13のアラルキロキシ（ただし



アルキル鎖上に不飽和結合を含んでもよい) が好ましく (ただしアラルキル、アラルキロキシは炭素数 1~5 のアルキル、炭素数 1~5 のアルコキシ、炭素数 1~5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびメチレンジオキシから成る群より選ばれる少なくとも 1 つの置換基で置換されていてもよい) が好ましく、または、2 個の  $R^4$  が隣接する炭素にそれぞれ置換する置換基であって、その 2 個の  $R^4$  が一緒になってベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロヘプタン縮合環を形成することも好ましい。中でもエチル、エチリデン、プロピル、プロピリデン、ブチル、ブチリデン、ベンジル、ベンジリデン、メチルベンジル、メチルベンジリデン、フルオロベンジル、フルオロベンジリデン、トリフルオロメトキシベンジル、トリフルオロメトキシベンジリデン、フェネチル、フェネチリデン、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルメチリデン、フェノキシ、クロロフェノキシが好ましく、またはベンゼン縮合環を形成することも好ましい。

#### 【0034】

$R^5$  はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、または  $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、又は  $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$  (ここで、 $p$  は 0 から 5 の整数を表し、 $R^6$  は水素、炭素数 1 から 5 のアルキルまたは炭素数 6 から 12 のアリアルを表し、 $R^7$ 、 $R^8$  はそれぞれ別個に水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、または炭素数 7 から 13 のアラルキルを表す) が好ましく、特にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、イソチオシアナト、メルカプト、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メトキシメ

チル、エトキシメチル、メトキシエチル、アセトキシ、フェニルオキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、スルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジメチルカルバモイル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、アミノが好ましい。

#### 【0035】

R<sup>9</sup>は、水素、炭素数1から5のアルキル、アリル、ベンジルが好ましく、特に水素、メチルが好ましい。

#### 【0036】

R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>は、結合して-O-であるもの、またはR<sup>10</sup>が水素で、R<sup>11</sup>が水素、ヒドロキシ、メトキシのものが好ましく、特に両者が結合して-O-であるものが好ましい。

#### 【0037】

一方、Y<sup>-</sup>が原子価結合の場合には、Z<sup>-</sup>は原子価結合であることが好ましく、R<sup>1</sup>は、水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数7から13のアラルキル、フラニルアルキル（炭素数1から5）、チエニルアルキル（炭素数1から5）、又はピリジルアルキル（炭素数1から5）が好ましく、中でも水素、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フラニルメチル、フラニルエチル、フラニルプロピル、チオフェニルメチル、チオフェニルエチル、チオフェニルプロピル、ピリジニルメチル、ピリジニルエチル、ピリジニルプロピル、が好ましい。これらの中でも特に水素、メチル、フェネチル、フラニルエチル、チオフェニルエチル、ピリジニルエチルが好ましい。

#### 【0038】

R<sup>2</sup>は、水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数3から7のアルケニルオキシ、炭素数7から13のアラルキルオキシ、又は炭素数1から5のアルカノイルオキシであり、中でも水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アリルオキシ、ベンジルオキシ、アセトキシが好ましい。これらの中でも特に、水素、ヒドロキシ、メトキシ、アセトキシが好ましい。

#### 【0039】

R<sup>3</sup>は、水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数7から13のアラルキルオキシ、又は炭素数1から5のアルカノイルオキシであり、中でも水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、アセトキシが好ましい。これらの中でも特に、水素、ヒドロキシ、メトキシ、アセトキシが好ましい。

#### 【0040】

-X'-は炭素数4から6のアルキレン環構造構成炭素鎖が好ましく、このうち1個もしくは2個の炭素原子が酸素、硫黄、または窒素原子で置き換わっていることが好ましい。中でも炭素数5のアルキレン環構造構成炭素鎖で、このうち1個の炭素原子が酸素、硫黄、または窒素原子で置き換わっていることが好ましい。

#### 【0041】

R<sup>4</sup>'は、CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>（ここでR<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はそれぞれ別個に水素、メチル、エチル、プロピル、ベンジルを表す）が好ましく、または2個のR<sup>4</sup>'が隣接する炭素にそれぞれ置換する置換基であって、その2個のR<sup>4</sup>'が一緒になってベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、ナフタレン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環、若しくはシクロヘプタン縮合環を形成することも好ましい。中でもジメチルアミド、ジエチルアミドが好ましく、またはベンゼン縮合環を形成することが好ましい。他のR<sup>4</sup>'はそれぞれ別個に、メチル、エチル、プロピル、ベンジルが好ましく、または同一の炭素原子に結合した2個のR<sup>4</sup>'が一緒になって一つの酸素原子となったカルボニル基を形成することが好ましく、特にカルボニル基に隣接する炭素原子が窒素原子に置き換わってアミド結合を形成することが好ましい。

#### 【0042】

R<sup>5</sup>はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル、炭素数7から13のアラルキル、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、SR<sup>6</sup>、SOR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>

8、または  $(CH_2)_p NR^7 R^8$ 、又は  $(CH_2)_p N(R^7) COR^8$  (ここで、 $p$  は 0 から 5 の整数を表し、 $R^6$  は水素、炭素数 1 から 5 のアルキルまたは炭素数 6 から 12 のアリールを表し、 $R^7$ 、 $R^8$  はそれぞれ別個に水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、または炭素数 7 から 13 のアラルキルを表す) が好ましく、特に水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、イソチオシアナト、メルカプト、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、アセトキシ、フェニルオキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、スルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジメチルカルバモイル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、アミノが好ましい。

## 【0043】

$R^9$  は、水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、アリル、又はベンジルが好ましく、特に水素、メチルが好ましい。

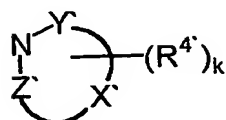
## 【0044】

$R^{10}$ 、 $R^{11}$  は、結合して  $-O-$  であるもの、または  $R^{10}$  が水素で、 $R^{11}$  が水素、ヒドロキシ、若しくはメトキシのものが好ましく、特に両者が結合して  $-O-$  であるものが好ましい。ただし一般式 (II) の上記化合物のうち、  
i)  $Y'$ 、 $Z'$  がともに原子価結合の場合は、少なくとも 1 個以上の  $R^4$  で置換されていなければならない、

## 【0045】

式 (III)

【化 7】



(III)

ii)  $R^2$  および含窒素環状置換基である式 (III) がシス配置であって、 $Y'$ 、 $Z'$  がともに  $-C(=O)-$  で、 $R^1$  がシクロプロピルメチル又はアリルで、 $R^2$  が水素又はヒドロキシで、 $R^3$  がヒドロキシ、メトキシ又はアセトキシで、 $-X'$  が炭素数 2 の環状構造構成炭素鎖であり、2 個の  $R^4'$  が一緒になってベンゼン縮合環を形成する場合は、縮合ベンゼン環は  $R^5$  で置換されていなければならない、および

iii)  $R^2$  および含窒素環状置換基である式 (III) がシス配置であって、 $Y'$ 、 $Z'$  がともに  $-C(=O)-$ 、 $R^1$  がメチル又はシクロプロピルメチルで、 $R^2$  が水素又はヒドロキシで、 $R^3$  がヒドロキシ、メトキシ又はアセトキシで、 $-X'$  が炭素数 2 の環状構造構成炭素鎖である場合は、2 個の  $R^4'$  が一緒になって  $R^5$  で置換されたベンゼン縮合環を形成し、又は 1 以上の  $R^4'$  が環状構造構成炭素鎖の炭素を置換しなければならない。

#### 【0046】

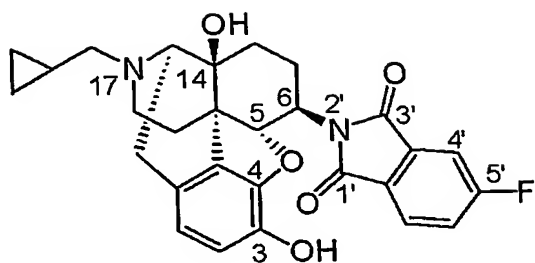
薬理学的に好ましい酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等があげられ、中でも、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等が好ましく用いられるが、これもまた、これらに限られるものではない。

#### 【0047】

本発明の一般式 (I) の化合物のうち、 $R^1$  がシクロプロピルメチル、 $R^2$ 、 $R^3$  がヒドロキシ、 $Y$ 、 $Z$  が  $-C(=O)-$ 、 $-X-$  がエタノ、2 個の  $R^4$  がフルオロベンゼン、 $R^9$  が水素、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  が結合して  $-O-$  の化合物 16 を

#### 【0048】

## 【化8】



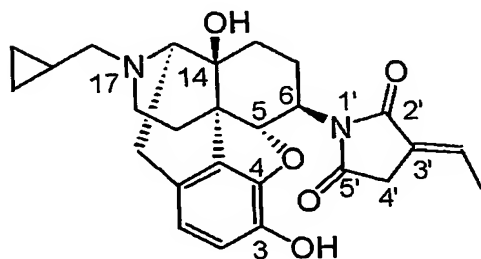
17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(5-フルオロ-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドイル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオールと命名する。

## 【0049】

本発明の一般式(I)の化合物のうち、R<sup>1</sup>がシクロプロピルメチル、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>がヒドロキシ、Y、Zが-C(=O)-、-X-がエタノ、2個のR<sup>4</sup>がエチリデン、R<sup>9</sup>が水素、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>が結合して-O-の化合物22を、

## 【0050】

## 【化9】



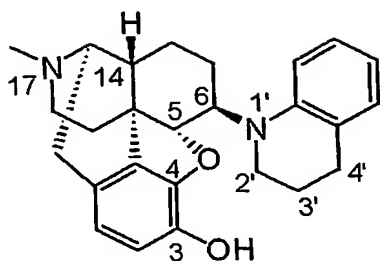
17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(3-エチリデン-2, 5-ジオキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオールと命名する。

## 【0051】

本発明の一般式(I)の化合物のうち、R<sup>1</sup>がメチル、R<sup>2</sup>が水素、R<sup>3</sup>がヒドロキシ、Y、Zが原子価結合、-X-がペンタノ、2個のR<sup>4</sup>がベンゼン、R<sup>9</sup>が水素、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>が結合して-O-の化合物1を、

【0052】

【化10】



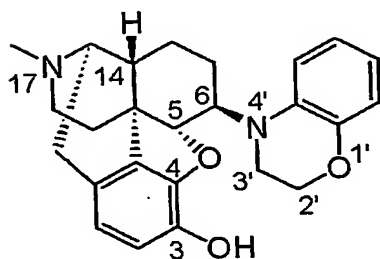
4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -テトラヒドロキノリノ-17-メチル-モルヒナン-3-オールと命名する。

【0053】

本発明の一般式 (I) の化合物のうち、R<sup>1</sup>がメチル、R<sup>2</sup>が水素、R<sup>3</sup>がヒドロキシ、Y、Zが原子価結合、-X-がジエチルエーテル、2個のR<sup>4</sup>がベンゼン、R<sup>9</sup>が水素、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>が結合して-O-の化合物4を、

【0054】

【化11】



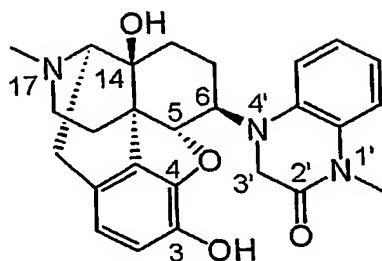
4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジノ)-17-メチル-モルヒナン-3-オールと命名する。

【0055】

本発明の一般式 (I) の化合物のうち、R<sup>1</sup>がメチル、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>がヒドロキシ、Y、Zが原子価結合、-X-がジエチルエーテル、2個のR<sup>4</sup>がベンゼン、他の2個のR<sup>4</sup>が2'-オキソ、および他のR<sup>4</sup>が1'-メチル、R<sup>9</sup>が水素、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>が結合して-O-の化合物8を、

【0056】

【化12】



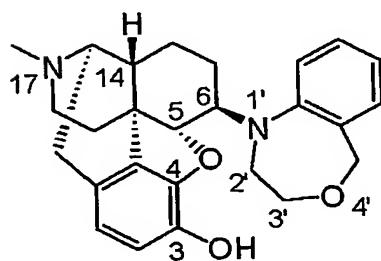
4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(3, 4-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1H-キノキサリノ)-17-メチル-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオールと命名する。

【0057】

本発明の一般式(I)の化合物のうち、R<sup>1</sup>がメチル、R<sup>2</sup>が水素、R<sup>3</sup>がヒドロキシ、Y、Zが原子価結合、-X-が2-オキサ-1, 4-ブチレン、2個のR<sup>4</sup>がベンゼン、R<sup>9</sup>が水素、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>が結合して-O-の化合物10を、

【0058】

【化13】



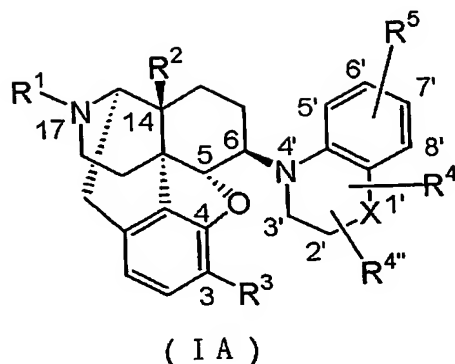
4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-ベンゾ[e][1, 4]オキサゼピノ)-17-メチル-モルヒナン-3-ジオールと命名する。

【0059】

本発明に示される化合物には、下記一般式(IA)



## 【化14】



## 【0060】

[式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は前記定義に同じであり、Xは炭素原子であるが窒素、酸素、又は硫黄原子で置き換わってもよく、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>はそれぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、炭素数6から12のアリール、イソチオシアナト、SR<sup>6</sup>、SOR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>7</sup>)COR<sup>8</sup>(ここで、pは0から5の整数を表し、R<sup>6</sup>は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数3から7のアルケニルまたは炭素数6から12のアリールを表し、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はそれぞれ別個に水素、炭素数1から5のアルキル、または炭素数7から13のアラルキルを表す)、炭素数1から5のアルキル(ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでも良い)、炭素数7から13のシクロアルキルアルキル(ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでも良い)、炭素数7から13のアラルキル(ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでも良い)、若しくは炭素数7から13のアラルキロキシ(ただしアルキル鎖上にヒドロキシ、または不飽和結合を含んでも良い)を表すか(ただしアラルキル、アラルキロキシは炭素数1～5のアルキル、炭素数1～5のアルコキシ、炭素数1～5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびメチレンジオキシから成る群よ

り選ばれる少なくとも 1 つの置換基で置換されていてもよい)、または同一の炭素原子または硫黄原子に結合した  $R^4$ 、 $R^{4'}$  が一つの酸素原子となってカルボニル基またはスルホキシド基を形成してもよく、

$R^5$  は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルキル、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、炭素数 6 から 12 のアリール、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、または  $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$  (ここで、 $p$  は 0 から 5 の整数を表し、 $R^6$  は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 3 から 7 のアルケニルまたは炭素数 6 から 12 のアリールを表し、 $R^7$ 、 $R^8$  はそれぞれ別個に水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、または炭素数 7 から 13 のアラルキルを表す) を表す。] 以示される化合物も包含される。

#### 【0061】

一般式 (IA) で示される化合物の具体例を表 1 から表 2 に示す。

#### 【0062】

【表 1】

R1	R2	R3	R4	R4''	R5	X
Me	OH	OH	H	H	H	O
Me	OH	OH	H	H	6' -F	O
Me	OH	OH	H	H	7' -F	O
Me	OH	OH	H	H	8' -F	O
Me	H	OH	H	H	H	O
Me	H	OH	H	H	6' -F	O
Me	H	OH	H	H	7' -F	O
Me	H	OH	H	H	8' -F	O
Me	OH	OH	H	H	H	S
Me	OH	OH	H	H	6' -F	S
Me	OH	OH	H	H	7' -F	S
Me	OH	OH	H	H	8' -F	S
Me	H	OH	H	H	H	S
Me	H	OH	H	H	6' -F	S
Me	H	OH	H	H	7' -F	S
Me	H	OH	H	H	8' -F	S
Me	OH	OH	H	H	H	NH
Me	OH	OH	H	H	6' -F	NH
Me	OH	OH	H	H	7' -F	NH
Me	OH	OH	H	H	8' -F	NH
Me	OH	OH	H	H	H	NMe
Me	OH	OH	H	H	6' -F	NMe
Me	OH	OH	H	H	7' -F	NMe
Me	OH	OH	H	H	8' -F	NMe
Me	H	OH	H	H	H	NH
Me	H	OH	H	H	6' -F	NH
Me	H	OH	H	H	7' -F	NH
Me	H	OH	H	H	8' -F	NH
Me	H	OH	H	H	H	NMe
Me	H	OH	H	H	6' -F	NMe
Me	H	OH	H	H	7' -F	NMe
Me	H	OH	H	H	8' -F	NMe
Me	OH	OH	2' -オキシ		H	NH
Me	OH	OH	2' -オキシ		6' -F	NH
Me	OH	OH	2' -オキシ		7' -F	NH
Me	OH	OH	2' -オキシ		8' -F	NH
Me	OH	OH	2' -オキシ		H	NMe
Me	OH	OH	2' -オキシ		6' -F	NMe
Me	OH	OH	2' -オキシ		7' -F	NMe
Me	OH	OH	2' -オキシ		8' -F	NMe
Me	OH	OH	2' -オキシ		H	NEt
Me	OH	OH	2' -オキシ		6' -F	NEt
Me	OH	OH	2' -オキシ		7' -F	NEt
Me	OH	OH	2' -オキシ		8' -F	NEt
Me	OH	OH	2' -オキシ		H	NPh
Me	OH	OH	2' -オキシ		H	NBn

【0063】

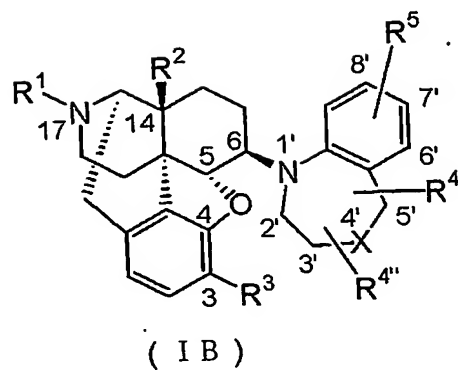
【表2】

R1	R2	R3	R4	R4''	R5	X
Me	H	OH	2' -オキソ		H	NH
Me	H	OH	2' -オキソ		6' -F	NH
Me	H	OH	2' -オキソ		7' -F	NH
Me	H	OH	2' -オキソ		8' -F	NH
Me	H	OH	2' -オキソ		H	NMe
Me	H	OH	2' -オキソ		6' -F	NMe
Me	H	OH	2' -オキソ		7' -F	NMe
Me	H	OH	2' -オキソ		8' -F	NMe
Me	H	OH	2' -オキソ		H	NEt
Me	H	OH	2' -オキソ		6' -F	NEt
Me	H	OH	2' -オキソ		7' -F	NEt
Me	H	OH	2' -オキソ		8' -F	NEt
Me	H	OH	2' -オキソ		H	NPh
Me	H	OH	2' -オキソ		H	NBn
フェネチル	OH	OH	H	H	H	O
フェネチル	OH	OH	H	H	6' -F	O
フェネチル	OH	OH	H	H	7' -F	O
フェネチル	OH	OH	H	H	8' -F	O
フェネチル	H	OH	H	H	H	O
フェネチル	H	OH	H	H	6' -F	O
フェネチル	H	OH	H	H	7' -F	O
フェネチル	H	OH	H	H	8' -F	O
フェネチル	OH	OH	H	H	H	S
フェネチル	OH	OH	H	H	6' -F	S
フェネチル	OH	OH	H	H	7' -F	S
フェネチル	OH	OH	H	H	8' -F	S
フェネチル	H	OH	H	H	H	S
フェネチル	H	OH	H	H	6' -F	S
フェネチル	H	OH	H	H	7' -F	S
フェネチル	H	OH	H	H	8' -F	S
フェネチル	OH	OH	H	H	H	NH
フェネチル	OH	OH	H	H	H	NMe
フェネチル	H	OH	H	H	H	NH
フェネチル	H	OH	H	H	H	NMe
フェネチル	OH	OH	2' -オキソ		H	NH
フェネチル	OH	OH	2' -オキソ		H	NMe
フェネチル	OH	OH	2' -オキソ		H	NEt
フェネチル	OH	OH	2' -オキソ		H	NPh
フェネチル	OH	OH	2' -オキソ		H	NBn
フェネチル	H	OH	2' -オキソ		H	NH
フェネチル	H	OH	2' -オキソ		H	NMe
フェネチル	H	OH	2' -オキソ		H	NEt
フェネチル	H	OH	2' -オキソ		H	NPh
フェネチル	H	OH	2' -オキソ		H	NBn

【0064】

本発明に示される化合物には、下記一般式 (I B)

【化15】



[式中R 1、R 2、R 3、R 4、R 4'、R 5、Xは前記の定義に同じ。] で示される化合物も包含される。

【0065】

一般式 ( I B ) で示される化合物の具体例を表 3 から表 4 に示す。

【0066】

【表 3】

R1	R2	R3	R4	R4''	R5	X
Me	OH	OH	H	H	H	O
Me	OH	OH	H	H	6' -F	O
Me	OH	OH	H	H	7' -F	O
Me	OH	OH	H	H	8' -F	O
Me	H	OH	H	H	H	O
Me	H	OH	H	H	6' -F	O
Me	H	OH	H	H	7' -F	O
Me	H	OH	H	H	8' -F	O
Me	OH	OH	H	H	H	S
Me	OH	OH	H	H	6' -F	S
Me	OH	OH	H	H	7' -F	S
Me	OH	OH	H	H	8' -F	S
Me	H	OH	H	H	H	S
Me	H	OH	H	H	6' -F	S
Me	H	OH	H	H	7' -F	S
Me	H	OH	H	H	8' -F	S
Me	OH	OH	H	H	H	NH
Me	OH	OH	H	H	6' -F	NH
Me	OH	OH	H	H	7' -F	NH
Me	OH	OH	H	H	8' -F	NH
Me	OH	OH	H	H	H	NMe
Me	OH	OH	H	H	6' -F	NMe
Me	OH	OH	H	H	7' -F	NMe
Me	OH	OH	H	H	8' -F	NMe
Me	H	OH	H	H	H	NH
Me	H	OH	H	H	6' -F	NH
Me	H	OH	H	H	7' -F	NH
Me	H	OH	H	H	8' -F	NH
Me	H	OH	H	H	H	NMe
Me	H	OH	H	H	6' -F	NMe
Me	H	OH	H	H	7' -F	NMe
Me	H	OH	H	H	8' -F	NMe
Me	OH	OH	5' -オキソ	H	H	NH
Me	OH	OH	5' -オキソ	6' -F	H	NH
Me	OH	OH	5' -オキソ	7' -F	H	NH
Me	OH	OH	5' -オキソ	8' -F	H	NH
Me	OH	OH	5' -オキソ	H	H	NMe
Me	OH	OH	5' -オキソ	6' -F	H	NMe
Me	OH	OH	5' -オキソ	7' -F	H	NMe
Me	OH	OH	5' -オキソ	8' -F	H	NMe
Me	OH	OH	5' -オキソ	H	H	NEt
Me	OH	OH	5' -オキソ	6' -F	H	NEt
Me	OH	OH	5' -オキソ	7' -F	H	NEt
Me	OH	OH	5' -オキソ	8' -F	H	NEt
Me	OH	OH	5' -オキソ	H	H	NPh
Me	OH	OH	5' -オキソ	H	H	NBn

【0067】

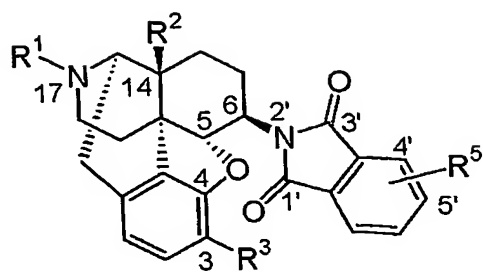
【表4】

R1	R2	R3	R4	R4''	R5	X
Me	H	OH	5' - オキシ		H	NH
Me	H	OH	5' - オキシ		6' - F	NH
Me	H	OH	5' - オキシ		7' - F	NH
Me	H	OH	5' - オキシ		8' - F	NH
Me	H	OH	5' - オキシ		H	NMe
Me	H	OH	5' - オキシ		6' - F	NMe
Me	H	OH	5' - オキシ		7' - F	NMe
Me	H	OH	5' - オキシ		8' - F	NMe
Me	H	OH	5' - オキシ		H	NEt
Me	H	OH	5' - オキシ		6' - F	NEt
Me	H	OH	5' - オキシ		7' - F	NEt
Me	H	OH	5' - オキシ		8' - F	NEt
Me	H	OH	5' - オキシ		H	NPh
Me	H	OH	5' - オキシ		H	NBn
フェネチル	OH	OH	H	H	H	O
フェネチル	OH	OH	H	H	6' - F	O
フェネチル	OH	OH	H	H	7' - F	O
フェネチル	OH	OH	H	H	8' - F	O
フェネチル	H	OH	H	H	H	O
フェネチル	H	OH	H	H	6' - F	O
フェネチル	H	OH	H	H	7' - F	O
フェネチル	H	OH	H	H	8' - F	O
フェネチル	OH	OH	H	H	H	S
フェネチル	OH	OH	H	H	6' - F	S
フェネチル	OH	OH	H	H	7' - F	S
フェネチル	OH	OH	H	H	8' - F	S
フェネチル	H	OH	H	H	H	S
フェネチル	H	OH	H	H	6' - F	S
フェネチル	H	OH	H	H	7' - F	S
フェネチル	H	OH	H	H	8' - F	S
フェネチル	OH	OH	H	H	H	NH
フェネチル	OH	OH	H	H	H	NMe
フェネチル	H	OH	H	H	H	NH
フェネチル	H	OH	H	H	H	NMe
フェネチル	OH	OH	5' - オキシ		H	NH
フェネチル	OH	OH	5' - オキシ		H	NMe
フェネチル	OH	OH	5' - オキシ		H	NEt
フェネチル	OH	OH	5' - オキシ		H	NPh
フェネチル	OH	OH	5' - オキシ		H	NBn
フェネチル	H	OH	5' - オキシ		H	NH
フェネチル	H	OH	5' - オキシ		H	NMe
フェネチル	H	OH	5' - オキシ		H	NEt
フェネチル	H	OH	5' - オキシ		H	NPh
フェネチル	H	OH	5' - オキシ		H	NBn

【0068】

本発明に示される化合物には、下記一般式 (I C)

【化16】



( IC )

[式中R 1、R 2、R 3、R 5は前記の定義に同じ。] で示される化合物も包含される。

【0069】

一般式 ( IC ) で示される化合物の具体例を表 5 から表 7 に示す。

【0070】



【表 5】

R1	R2	R3	R5
シクロプロピルメチル	OH	OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	4' -F
シクロプロピルメチル	OH	OH	5' -F
シクロプロピルメチル	OH	OH	4' -Cl
シクロプロピルメチル	OH	OH	5' -Cl
シクロプロピルメチル	OH	OH	4' -Br
シクロプロピルメチル	OH	OH	5' -Br
シクロプロピルメチル	OH	OH	4' -I
シクロプロピルメチル	OH	OH	5' -I
シクロプロピルメチル	OH	OH	4' -OH
シクロプロピルメチル	OH	OH	5' -OH
シクロプロピルメチル	OH	OH	4' -OMe
シクロプロピルメチル	OH	OH	5' -OMe
シクロプロピルメチル	OH	OH	4' -Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	5' -Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	4' -Et
シクロプロピルメチル	OH	OH	5' -Et
シクロプロピルメチル	OH	OH	4' -NO <sub>2</sub>
シクロプロピルメチル	OH	OH	5' -NO <sub>2</sub>
シクロプロピルメチル	OH	OH	4' -NH <sub>2</sub>
シクロプロピルメチル	OH	OH	5' -NH <sub>2</sub>
シクロプロピルメチル	OH	OH	4' -NMe <sub>2</sub>
シクロプロピルメチル	OH	OH	5' -NMe <sub>2</sub>
シクロプロピルメチル	OH	OH	4' -CF <sub>3</sub>
シクロプロピルメチル	OH	OH	5' -CF <sub>3</sub>
シクロプロピルメチル	H	OH	H
シクロプロピルメチル	H	OH	4' -F
シクロプロピルメチル	H	OH	5' -F
シクロプロピルメチル	H	OH	4' -Cl
シクロプロピルメチル	H	OH	5' -Cl
シクロプロピルメチル	H	OH	4' -Br
シクロプロピルメチル	H	OH	5' -Br
シクロプロピルメチル	H	OH	4' -I
シクロプロピルメチル	H	OH	5' -I
シクロプロピルメチル	H	OH	4' -OH
シクロプロピルメチル	H	OH	5' -OH
シクロプロピルメチル	H	OH	4' -OMe
シクロプロピルメチル	H	OH	5' -OMe
シクロプロピルメチル	H	OH	4' -Me
シクロプロピルメチル	H	OH	5' -Me
シクロプロピルメチル	H	OH	4' -Et
シクロプロピルメチル	H	OH	5' -Et
シクロプロピルメチル	H	OH	4' -NO <sub>2</sub>
シクロプロピルメチル	H	OH	5' -NO <sub>2</sub>
シクロプロピルメチル	H	OH	4' -NH <sub>2</sub>
シクロプロピルメチル	H	OH	5' -NH <sub>2</sub>
シクロプロピルメチル	H	OH	4' -NMe <sub>2</sub>
シクロプロピルメチル	H	OH	5' -NMe <sub>2</sub>
シクロプロピルメチル	H	OH	4' -CF <sub>3</sub>
シクロプロピルメチル	H	OH	5' -CF <sub>3</sub>

【0071】

【表 6】

R1	R2	R3	R5
アリル	OH	OH	H
アリル	OH	OH	4' -F
アリル	OH	OH	5' -F
アリル	OH	OH	4' -Cl
アリル	OH	OH	5' -Cl
アリル	OH	OH	4' -Br
アリル	OH	OH	5' -Br
アリル	OH	OH	4' -I
アリル	OH	OH	5' -I
アリル	OH	OH	4' -OH
アリル	OH	OH	5' -OH
アリル	OH	OH	4' -OMe
アリル	OH	OH	5' -OMe
アリル	OH	OH	4' -Me
アリル	OH	OH	5' -Me
アリル	OH	OH	4' -Et
アリル	OH	OH	5' -Et
アリル	OH	OH	4' -NO <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	5' -NO <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	4' -NH <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	5' -NH <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	4' -NMe <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	5' -NMe <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	4' -CF <sub>3</sub>
アリル	OH	OH	5' -CF <sub>3</sub>
アリル	H	OH	H
アリル	H	OH	4' -F
アリル	H	OH	5' -F
アリル	H	OH	4' -Cl
アリル	H	OH	5' -Cl
アリル	H	OH	4' -Br
アリル	H	OH	5' -Br
アリル	H	OH	4' -I
アリル	H	OH	5' -I
アリル	H	OH	4' -OH
アリル	H	OH	5' -OH
アリル	H	OH	4' -OMe
アリル	H	OH	5' -OMe
アリル	H	OH	4' -Me
アリル	H	OH	5' -Me
アリル	H	OH	4' -Et
アリル	H	OH	5' -Et
アリル	H	OH	4' -NO <sub>2</sub>
アリル	H	OH	5' -NO <sub>2</sub>
アリル	H	OH	4' -NH <sub>2</sub>
アリル	H	OH	5' -NH <sub>2</sub>
アリル	H	OH	4' -NMe <sub>2</sub>
アリル	H	OH	5' -NMe <sub>2</sub>
アリル	H	OH	4' -CF <sub>3</sub>
アリル	H	OH	5' -CF <sub>3</sub>

【 0 0 7 2 】

【表7】

R1	R2	R3	R5
Me	OH	OH	H
Me	OH	OH	4' -F
Me	OH	OH	5' -F
Me	OH	OH	4' -Cl
Me	OH	OH	5' -Cl
Me	OH	OH	4' -Br
Me	OH	OH	5' -Br
Me	OH	OH	4' -I
Me	OH	OH	5' -I
Me	OH	OH	4' -OH
Me	OH	OH	5' -OH
Me	OH	OH	4' -OMe
Me	OH	OH	5' -OMe
Me	OH	OH	4' -Me
Me	OH	OH	5' -Me
Me	OH	OH	4' -Et
Me	OH	OH	5' -Et
Me	OH	OH	4' -NO <sub>2</sub>
Me	OH	OH	5' -NO <sub>2</sub>
Me	OH	OH	4' -NH <sub>2</sub>
Me	OH	OH	5' -NH <sub>2</sub>
Me	OH	OH	4' -NMe <sub>2</sub>
Me	OH	OH	5' -NMe <sub>2</sub>
Me	OH	OH	4' -CF <sub>3</sub>
Me	OH	OH	5' -CF <sub>3</sub>
Me	H	OH	H
Me	H	OH	4' -F
Me	H	OH	5' -F
Me	H	OH	4' -Cl
Me	H	OH	5' -Cl
Me	H	OH	4' -Br
Me	H	OH	5' -Br
Me	H	OH	4' -I
Me	H	OH	5' -I
Me	H	OH	4' -OH
Me	H	OH	5' -OH
Me	H	OH	4' -OMe
Me	H	OH	5' -OMe
Me	H	OH	4' -Me
Me	H	OH	5' -Me
Me	H	OH	4' -Et
Me	H	OH	5' -Et
Me	H	OH	4' -NO <sub>2</sub>
Me	H	OH	5' -NO <sub>2</sub>
Me	H	OH	4' -NH <sub>2</sub>
Me	H	OH	5' -NH <sub>2</sub>
Me	H	OH	4' -NMe <sub>2</sub>
Me	H	OH	5' -NMe <sub>2</sub>
Me	H	OH	4' -CF <sub>3</sub>
Me	H	OH	5' -CF <sub>3</sub>

## 【0073】

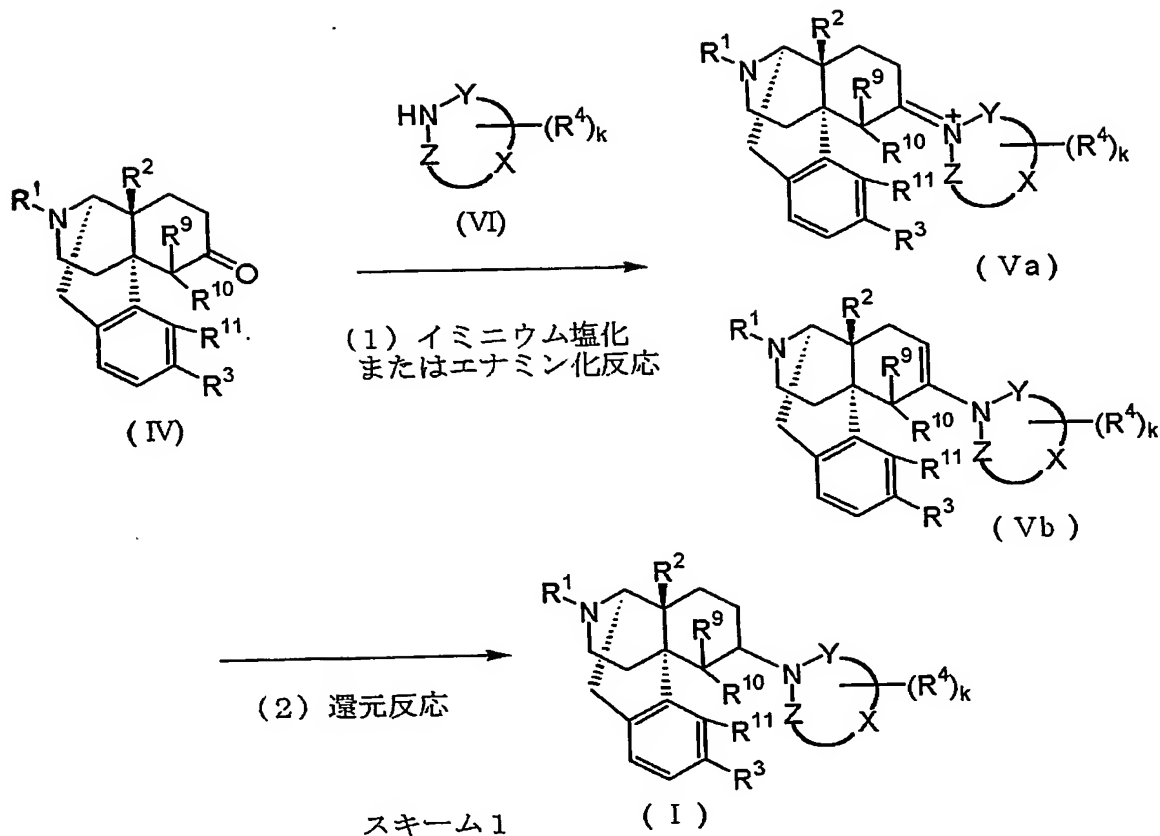
上記一般式(I)で示される、本発明の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤の有効成分として用いられる含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体は、具体的には下記スキーム1に示す方法によって製造することができる。

## 【0074】

下記スキーム1に示されるように、一般式(I) ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , X, Y, Z, kは前記定義に同じ) で表される6位アミン体は、一般式(IV) ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ は前記定義に同じ) で表される6-オキシ体から、イミニウム塩(Va) ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , X, Y, Z, kは前記定義に同じ) またはエナミン(Vb) ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , X, Y, Z, kは前記定義に同じ) を経由して得ることができる。この反応は(1)酸触媒を用いたイミニウム塩またはエナミン化反応(2)水素化金属還元剤による還元または酸、金属触媒存在下での水素添加反応の2つの工程から成り立っている。なお、この反応の出発物質として用いられる、一般式(IV)で表される6-オキシ体及びその製造方法は周知であり、例えば、J.Org.Chem. 4, 220, (1939)、J.Org.Chem. 15, 1103, (1950).等に記載されている方法により得ることができる。

## 【0075】

【化17】



【0076】

まず (1) のイミニウム塩またはエナミン化はオキソ体 (IV) を、酸の共存下アミン (VI) ( $R^4$ 、X、Y、Z、k は前記定義に同じ) と反応させてイミニウム塩 (Va) またはエナミン (Vb) を得る反応である。その際に反応溶媒を加熱還流させて、生成してくる水を共沸留去または脱水剤の共存で除去しながら反応を進行させることが好ましい。アミンは特に限定されないが、通常 1～30 当量、好ましくは 1～10 当量が用いられる。共存させる酸としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸、安息香酸、酢酸、シュウ酸等の有機酸等通常アミン類と塩を形成する酸は何でも用いることができるが、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、安息香酸等、中でも塩酸、メタンスルホン酸、安息香酸が好ましく用いられる。共存させる酸の量は、特に限定されないが、通常、1～5 当量程度で満足すべき結果が得られる。反応溶媒としては、特に限定されないが、テトラヒドロフラン (THF)、エーテル、ジメトキシエタン (DME)、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ペ

ンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等の極性溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いることができ、中でも THF、トルエン、キシレン、DMF が好ましく用いられる。なお、反応混合物中のオキソ体 (IV) の濃度は、特に限定されないが、通常、 $1\text{ mmol/l} \sim 1\text{ mol/l}$  程度で満足すべき結果が得られる。反応溶媒を加熱還流させながら反応系から連続的に水を除去する目的で、通常の Dean-Stark 型水分離器やソックスレー型連続抽出装置に脱水剤を詰める方法が有効である。脱水剤としては、モレキュラーシーブ、または無水硫酸カルシウム、無水硫酸銅、無水硫酸ナトリウム、無水硫酸マグネシウム、塩化カルシウム等の無機脱水剤等が挙げられるが、モレキュラーシーブが特に好ましく用いられる。反応温度としては、通常  $40 \sim 250^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $70^\circ\text{C} \sim 220^\circ\text{C}$  が考えられるが、 $80^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$  で反応溶媒を加熱還流させることにより満足すべき結果が得られる。反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、 $8 \sim 20$  時間程度で満足すべき結果が得られる。

#### 【0077】

(2) の還元反応は一般的にはイミニウム塩 (Va) またはエナミン (Vb) を単離することなく水素化金属還元剤で還元するか、酸、金属触媒の存在下、水素添加するが、イミニウム塩 (Va) またはエナミン (Vb) を単離しても目的の 6-アミン体 (I) を得ることができる。反応溶媒としては、イミニウム塩またはエナミン化で用いた溶媒をそのまま用いてもよいが、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、特にメタノールを混合して反応すると好ましい結果が得られる。またイミニウム塩化またはエナミン化の反応溶媒を減圧留去して、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒のみで反応してもよい。水素化金属還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素テトラメチルアンモニウム、ボラン-ピリジン等、酸の共存する条件で比較的安定なもので実行可能であり、特に水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、ボラン-ピリジンが好ましく用いられる。水素化金属還元剤は通常  $1 \sim 20$  当量、好ましくは  $1 \sim 10$  当量が用いられる。反応温度



は通常 $-20^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ で満足すべき結果が得られる。反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、30分～10時間程度で満足すべき結果が得られる。

#### 【0078】

酸、金属触媒の存在下水素添加する場合、反応溶媒としては、イミニウム塩またはエナミン化で用いた溶媒をそのまま用いてもよいが、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、またはTHF、エーテル等のエーテル系溶媒を混合しても好ましい結果が得られる。またイミニウム塩化またはエナミン化の反応溶媒を減圧留去して、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒またはTHF、エーテル等のエーテル系溶媒のみで反応してもよい。共存させる酸としては、メタンスルホン酸、安息香酸等が好ましく用いられる。金属触媒としては、酸化白金、水酸化パラジウム、パラジウム-炭素など、通常の水素添加反応に用いられる触媒はすべて使用可能である。反応温度は $30^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $10^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ で、水素圧は1～100気圧好ましくは1～30気圧で実施可能であるが、通常は室温、常圧で好ましい結果が得られる。反応時間は1時間～30時間程度で満足すべき結果が得られる。また6位アミン体は還元反応により $\alpha$ 体と $\beta$ 体が生成してくるが、これはカラムクロマトなどにより充分に分離可能である。

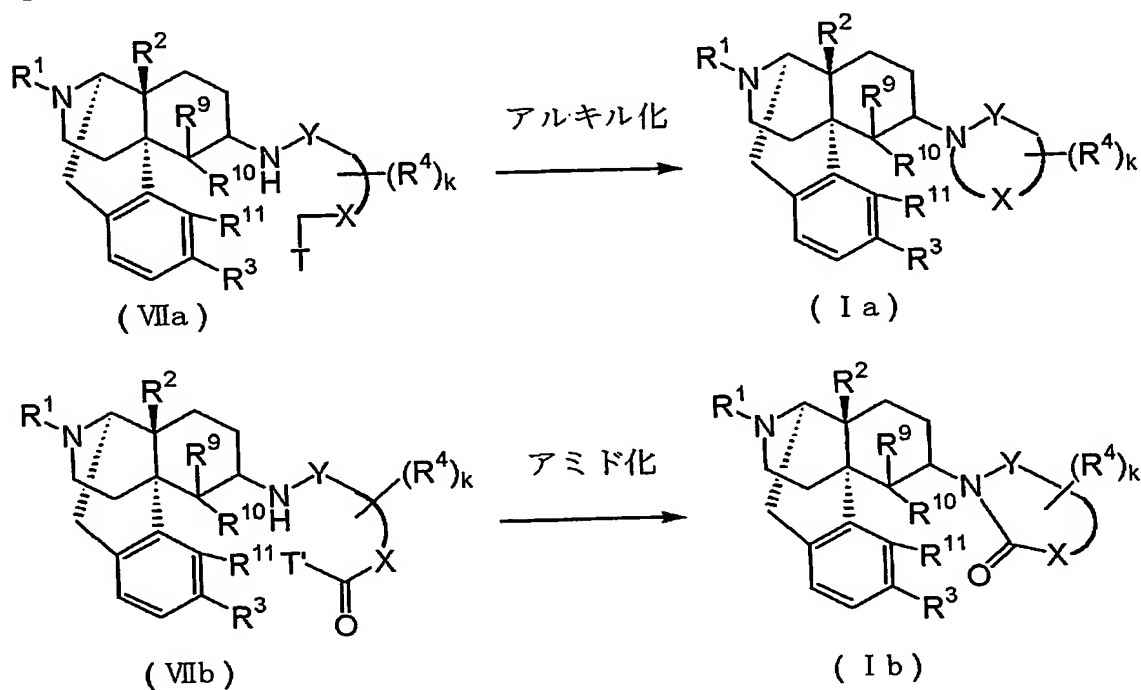
#### 【0079】

本発明の一般式 (I) ( $R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, R^{10}, R^{11}, X, Y, Z, k$ は前記定義に同じ) で表される6位環状アミン体 (Ia) ( $R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, R^{10}, R^{11}, X, Y, k$ は前記定義に同じ) または (Ib) ( $R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, R^{10}, R^{11}, X, Y, k$ は前記定義に同じ) は、スキーム2の方法に示すように、一般式 (VIIa) ( $R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, R^{10}, R^{11}, X, Y, k$ は前記定義に同じであり、 $T$ は塩素、臭素、ヨウ素、またはOTs、OMs) および (VIIb) ( $R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, R^{10}, R^{11}, X, Y, k$ は前記定義に同じであり、 $T'$ は塩素、またはOR<sup>12</sup> (ただしR<sup>12</sup>は水素、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数7から13のアラルキロキシ、炭素数1から5のアルカノイロキシ

を)を表す)で示される化合物から、一般的に行われているアミノ基のアルキル化またはアミド化反応を用いて、分子内還元反応により製造することができる。なお、スキーム2の出発物質として用いられる一般式(VIIa)及び(VIIb)で示される化合物は、国際公開93/15081号等に記載されている方法により得ることができる。

【0080】

【化18】



スキーム2

【0081】

アルキル化またはアミド化反応は溶媒中に塩基と共存させる方法で行われる場合が多い。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドなどの金属アルコキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基を用いることができる。また用いる塩基は基質に対して、1から30当量、好ましくは1から10当量が用いられる。ただしアミド化反応の場合には、特に塩基を用いなくても満足すべき結果が得られること

がある。

#### 【0082】

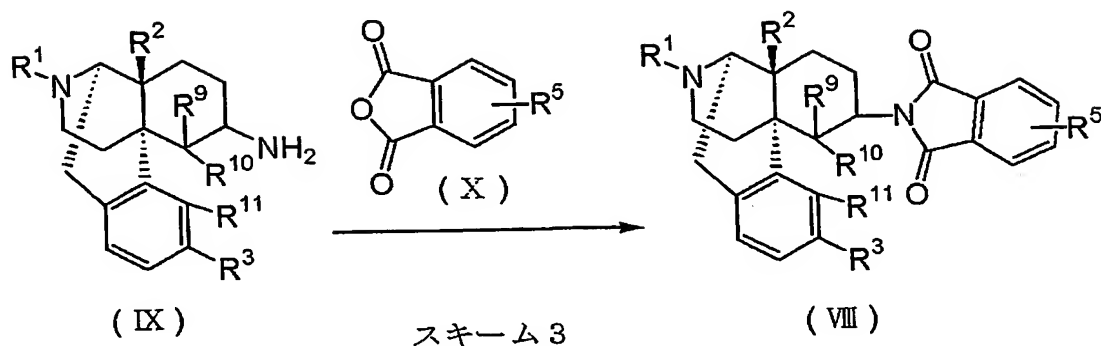
溶媒としては、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSOなどの非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒を用いることができるが、中でもDMF、THF、トルエンが好ましく用いられる。反応温度は通常 $-20^{\circ}\text{C}$ ～ $200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ で満足すべき結果が得られる。反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、30分～100時間程度で満足すべき結果が得られる。また反応系中の基質(VIIa)および(VIIb)の濃度は、特に限定されるものではないが、通常、 $1\text{ mmol/l}$ ～ $1\text{ mol/l}$ 程度が好ましい。

#### 【0083】

本発明の一般式(I) ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , X、Y、Z、kは前記定義に同じ)で表される6位環状アミン体の中で一般式(VI) ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ , は前記定義に同じ)で表される6位フタルイミド誘導体は、スキーム3に示すように、一般式(IX) ( $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ は前記定義に同じ)で表される6位一級アミン体から一般式(X) ( $R^5$ は前記定義に同じ)で表される酸無水物誘導体との反応により製造することができる。なお、スキーム3の出発物質として用いられる一般式(IX)で示される化合物は、J. Med. Chem. 20, 1100, (1977)、J. Org. Chem. 45, 3366, (1980).等の文献記載の方法により得ることができる。

#### 【0084】

## 【化19】



## 【0085】

すなわち一般式(VIII)で示されるフタリイミド誘導体は、溶媒中に基質の6位一級アミンと酸無水物誘導体とを反応させることによって得られる。また必要に応じて反応系中に、酸または塩基を共存させた場合でも満足すべき結果が得られる。酸無水物は基質アミンに対して1から20当量を用いることが好ましく、中でも1から10当量で満足のいく結果が得られる。

## 【0086】

溶媒としては、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSOなどの非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール系溶媒、酢酸、プロピオン酸などの酸性溶媒を用いることができるが、中でもDMF、トルエンが好ましく用いられる。

## 【0087】

必要に応じての塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基を用いることができるが、中でもトリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムが好ましく用いられる。また用いる塩基は基質に対して、1から30当量、好ましくは1から10当量が用いられる。一方の酸としては、酢酸、プロピオン酸、安息香酸などの有機カルボン酸などを用いることができるが、中でも酢酸が好まし

く用いられる。また用いる酸は基質に対して、1から30当量、好ましくは1から10当量が用いられる。

#### 【0088】

反応温度は通常-20℃~200℃、好ましくは0℃~150℃で満足すべき結果が得られる。反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、30分~30時間程度で満足すべき結果が得られる。また反応系中の基質(IX)の濃度は、特に限定されるものではないが、通常、1 mmol/l~1 mol/l程度が好ましい。

#### 【0089】

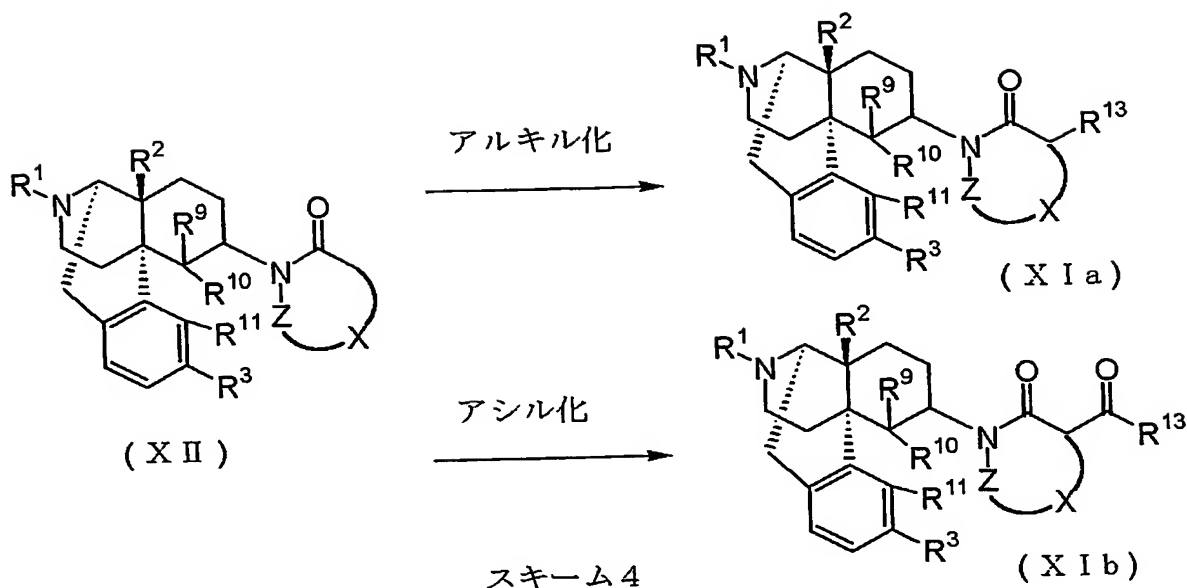
また一般式(VIII) (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, は前記定義に同じ) で表される6位フタルイミド誘導体は、Tetrahedron. 50, 9757, (1994)等の文献記載の光延反応による方法でも製造することができる。

#### 【0090】

本発明の一般式(I) (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, X、Y、Z、kは前記定義に同じ) で表される6位環状アミン体の中で、Yが-C(=O)の場合の中で一般式(XIa)および(XIb) (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, X、Zは前記定義に同じであり、R<sup>13</sup>は炭素数1から5のアルキル、炭素数7から13のアラルキルを表す) で示される化合物は、下記スキーム4の方法により、一般式(XII) (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, X、Zは前記定義に同じであり) で示される化合物からアルキル化またはアシル化反応を用いて製造することができる。なお、スキーム4の出発物質として用いられる一般式(XII)で示される化合物は、スキーム2により得ることができる。

#### 【0091】

## 【化20】



## 【0092】

すなわち一般式 (XII) で示される化合物を溶媒中で塩基の共存下にて、所望するアルキル化剤またはアシル化剤と反応させることによって得られる。アルキル化剤またはアシル化剤は1から20当量を用いることが好ましく、中でも1から10当量で満足のいく結果が得られる。

## 【0093】

塩基としては、アルキルリチウム、LDAなどの有機リチウム試剤、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシドなどの金属アルコキシドを用いることができるが、中でもLDA、ブチルリチウムが好ましく用いられる。また用いる塩基は基質に対して、1から30当量、好ましくは1から10当量が用いられる。

## 【0094】

溶媒としては、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSOなどの非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素系溶媒を用いることができるが、中でもTHF、DMEが好ましく用いられる。

## 【0095】

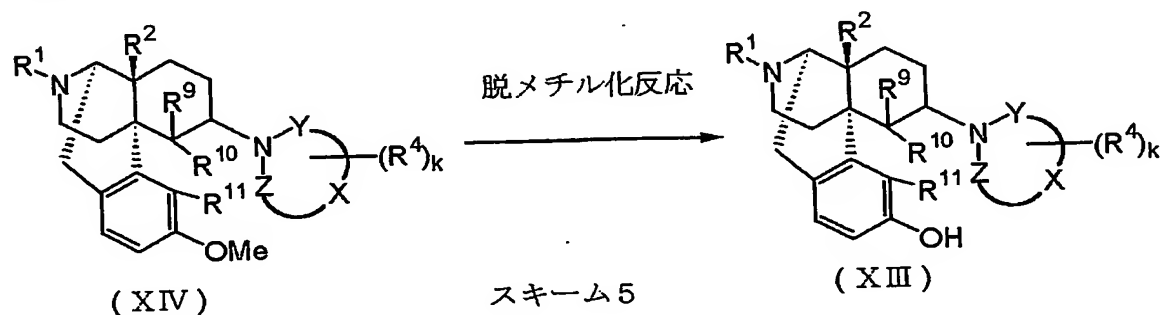
反応温度は通常 $-100^{\circ}\text{C}\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-80^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ で満足すべき結果が得られる。反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、30分 $\sim$ 30時間程度で満足すべき結果が得られる。また反応系中の基質 (XII) の濃度は、特に限定されるものではないが、通常、1 mmol/l $\sim$ 1 mol/l程度が好ましい。

## 【0096】

一般式 (I) で表される化合物のうち  $R^3$  がヒドロキシである一般式 (XIII) [式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $k$  は前記の定義に同じ] で表される化合物を合成する際、フェノール部分を保護する目的で  $R^3$  がメトキシである一般式 (XIV) [式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $k$  は前記の定義に同じ] で表される化合物を経由することができる。その際の脱保護は、下記スキーム 5 に示すように、フェノール性メチルエーテルの一般的な脱メチル化反応によって行うことができる。具体的には、(1) 三臭化ホウ素を用いる方法、または (2) 塩基性条件下アルキルチオールを用いる方法のいずれかで行うことができる。

## 【0097】

## 【化 21】



## 【0098】

(1) の方法では、三臭化ホウ素の使用量は 1 $\sim$ 20 当量が好ましく、中でも 1 $\sim$ 7 当量で満足のいく結果が得られる。反応溶媒はジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒が好ましく、中でもジクロロメタンが好ましい。反応温度は $-70^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ が好ましく、中でも $-50^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ で満足のいく結果が得られる。反応時間は 10 分 $\sim$ 10 時間が好ましく

、30分～5時間で満足のいく結果が得られる。また、反応系中の一般式 (XIV) で示される化合物の濃度は、特に限定されないが、通常、1 mmol/l～1 mol/l 程度が好ましい。

#### 【0099】

(2) の方法では、反応剤としてエタントール、プロパンチオール、ブタンチオールなどのアルキルチオール類が好ましく、中でもプロパンチオールが好ましく用いられる。使用する量は1～20当量が好ましく、中でも1～7当量で満足のいく結果が得られる。塩基としてカリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが好ましく、中でもカリウムtert-ブトキシドが好ましく用いられる。使用する量は1～20当量が好ましく、中でも1～7当量で満足のいく結果が得られる。反応溶媒はDMF、ジメチルアセトアミドなどの非プロトン性極性溶媒、THF、DMEなどのエーテル系溶媒が好ましく、中でも非プロトン性溶媒のDMFが好ましく用いられる。反応温度は50℃～200℃が好ましく、中でも80℃～150℃で満足のいく結果が得られる。反応時間は1時間～15時間が好ましく、中でも2時間～8時間で満足のいく結果が得られる。また、反応系中の一般式 (XIV) で示される化合物の濃度は、特に限定されないが、通常、1 mmol/l～1 mol/l程度が好ましい。

#### 【0100】

一般式 (I) で示される含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体が頻尿もしくは尿失禁の治療または予防に有効であることは、動物において律動的膀胱収縮運動を抑制する作用あるいは排尿反射を延長する作用を示すことで確認できる。動物において律動的膀胱収縮運動を抑制する作用あるいは排尿反射を延長する作用の評価はすでに報告されている文献 [Brain. Res., vol. 297, 191(1984) または J. Pharmacol. Exp. Ther., vol. 240, 978(1987)] の方法で行いうるが、必ずしもこれらに限定されるものではない。

#### 【0101】

本発明の化合物は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど）に対する、頻尿もしくは尿失禁の治療または予防に有用な医薬品として用いることができる。特に、神経因性膀



膀胱障害、夜間頻尿、過活動型膀胱、不安定膀胱、神経性頻尿、心因性頻尿、夜尿症、膀胱けいれん、慢性膀胱炎、慢性前立腺炎、前立腺肥大、前立腺癌など、これら疾患によって引き起こされる頻尿または尿失禁などの排尿障害の治療または予防に用いることができる。ここでいう神経因性膀胱障害とは膀胱、尿道、外尿道括約筋からなる下部尿路を支配している神経が何らかの障害を受けた結果、下部尿路の蓄尿、排尿機能が異常を来した状態をいう。神経に障害を与える疾患としては、脳血管障害、脳腫瘍、脳外傷、脳炎、脳腫瘍、正常圧水頭症、痴呆、パーキンソン病、線条体黒質変性症、進行性核上性麻痺、オリブ・橋・小脳萎縮症、Shy-Drager症候群、脊髄損傷、脊髄血管障害、脊髄腫瘍、脊髄炎、頸髄圧迫性疾患、脊髄空洞症、多発性硬化症、二分脊椎、脊髄髄膜瘤、Tethered cord症候群、ミエロパチーなどがある。ただし、本発明の頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤の利用は、これらの疾患例のみに限定されるものではない。

#### 【0102】

本発明の化合物を頻尿・尿失禁治療薬などの薬剤として臨床で使用する際には、薬剤はフリーの塩基またはその塩自体でもよく、また賦形剤、安定化剤、保存剤、緩衝剤、溶解補助剤、乳化剤、希釈剤、等張化剤などの添加剤が適宜混合されていてもよい。投与形態としては、錠剤・カプセル剤・顆粒剤・散剤・シロップ剤などによる経口剤、注射剤・座剤・液剤などによる非経口剤、あるいは軟膏剤・クリーム剤・貼付剤などによる局所投与等を挙げることができる。本発明の頻尿・尿失禁治療薬または予防剤は上記有効成分を0.00001～90重量%、より好ましくは0.0001～70重量%含有することが望ましい。その使用量は症状、年齢、体重、投与方法等に応じて適宜選択されるが、成人に対して、注射剤の場合、有効成分量として1日0.1 $\mu$ g～1g、経口剤の場合1 $\mu$ g～10gであり、それぞれ1回または数回に分けて投与することができる。

#### 【0103】

本発明の化合物（I）またはその塩は、例えば他の頻尿もしくは尿失禁の予防または治療薬、または他の疾患（例えば前立腺肥大症、糖尿病、脳循環代謝疾患など）の予防または治療薬と組合せて用いることもできる。

#### 【0104】

他の頻尿もしくは尿失禁の予防又は治療薬としては、例えば、ドキサゾシン(Doxazosin)、インドラミン(Indramin)、テラゾシン(Terazosin)、ウラピジル(Urapidil)、アルフゾシン(Alfuzosin)、プラゾシン(Prazosin)、ナフトピジル(Naftopidil)、タムスロシン(Tamsulosin)、セレドシン(Selodosin)、フデクソシン(Fuduxosin)などの $\alpha$ ブロッカー、  
オキシブチニン(Oxybutynin)、プロピペリン(Propiverine)、トルテロジン(Tolt erodine)、テミベリン(Temiverine)、トロスピウム(Trospium)、ダリフェナシン(Darifenacin)などのムスカリン拮抗薬、  
フラボキセート(Flavoxate)などの平滑筋弛緩薬、  
NS-8、ZD-0947、KW-7158、WAY-141608などのカリウム・チャンネル・オープナー、  
ランペリソン(Lanperisone)などの骨格筋弛緩薬、  
デシプラミン(Desipramine)、フルオキセチン(Fluoxetine)、パロキセチン(Paroxetine)、デュロキセチン(Duloxetine)などの抗うつ薬、  
デスモプレシン(Desmopressin)などのバゾプレッシン作動薬、  
TAK-637などのタキキニン拮抗薬、  
ONO-8711などのPGE拮抗薬などがあげられる。

#### 【0105】

前立腺肥大症予防又は治療薬としては、例えば  
ロイプロレリン(Leuprorelin)、ゴセレリン(Goserelin)、ブセレリン(Buserelin)、ナファレリン(Nafarelin)、トリプトレリン(Triptorelin)などのLH-RH作動薬、  
セトロレリックス(Cetrorelix)、ガニレリックス(Ganirelix)、アブラリックス(Abarelix)などのLH-RH拮抗薬、  
フィナステリド(Finasteride)、デュタステリド(Dutasteride)、イゾンステリド(Izonsteride)、CS-891、MK-434などの5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害薬、  
フルタミド(Flutamide)、ビカルタミド(Bicalutamide)、ニルタミド(Nilutamide)などのアンドロゲン受容体拮抗薬、  
アリルエストレノール(Allylestrenol)、クロルマジノン(Chlormadinone)、ゲストノロン(Gestonorone)、シプロテロン(Cyproterone)、オサテロン(Osaterone)、

ノメゲストロール(Nomegestrol)などの抗アンドロゲン薬、  
SB-217242, TA-0201などのエンドセリン拮抗薬、  
上記した $\alpha$ -ブロッカーなどがあげられる。

#### 【0106】

糖尿病予防又は治療薬としては、例えば  
ピオグリタゾン(Pioglitazone), トログリタゾン(Troglitazone), ロシグリタゾン(Rosiglitazone)などのインスリン抵抗性改善薬、  
トルブタミド(Tolbutamide), クロルプロパミド(Chlorpropamide), トラザミド(Tolazamide), アセトヘザミド(Acetohezamide), グリクロピラミド(Glyclopipramide), グリベンクラミド(Glibenclamide), グリクラジド(gliclazide), グリメピリド(Glimepiride), レパグリニド(Repaglinide), ナテグリニド(Nateglinide)などのインスリン分泌促進薬、  
メトホルミン(Metformin), ブホルミン(Buformin)などのビグアナイド剤、  
インスリン、  
アカーボース(Acarbose), ボグリボース(Voglibose), ミグリトール(Miglitol),  
エミグリテート(Emiglitate)などの $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、  
SR-58611-A, SB-226552, AZ40140などの $\beta$ 3アドレナリン受容体作動薬、  
エロゴセット(Erogoset), プラムリンチド(Pramlintide), レプチン(Leptin), B  
AY-27-9955などが挙げられる。

#### 【0107】

脳循環代謝疾患予防又は治療薬としては、例えば  
アニラセタム、イブジラスト、アマンタジン、チアプリド、カルジオクローム、  
シチコリン、イフェンブシル、ニセルゴリン、ビンポセチン、ニゾフェノン、ベ  
ンシクラン、シネバジドなどが挙げられる。

#### 【0108】

##### 【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

#### 【0109】

##### 実施例1

4, 5  $\alpha$ -エポキシ-6  $\beta$ -テトラヒドロキノリノ-17-メチル-モルヒナン-3-オール・酒石酸塩 (化合物1) の合成

ジヒドロコデイノン 304 mg (1.02 mmol)、メタンスルホン酸 0.12 ml (1.65 mmol) をキシレン 20 ml、ジメチルホルムアミド 10 ml の混合溶媒に溶解させ、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 0.2 ml (1.59 mmol) を加えたのち、175℃の油浴にて水を共沸除去しながら12時間加熱還流した。反応溶液を室温に放冷したのち、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml、アンモニア水 3 ml を加えてクロロホルム (50 ml  $\times$  3回) にて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物 309 mg を得た。得られた粗生成物をメタノール 20 ml に溶解させ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 1.014 g (16.1 mmol) を加え、次にメタンスルホン酸 0.17 ml (2.62 mmol) を加えたのち、室温で24時間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml、アンモニア水 3 ml を加えてクロロホルム (50 ml  $\times$  3回) にて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ChromatorexNH 40 g : シクロヘキサン-酢酸エチル (30 : 1)] にて精製し、4, 5  $\alpha$ -エポキシ-6  $\beta$ -テトラヒドロキノリノ-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン 103 mg (収率 33%) を得た。

#### 【0110】

この精製物 103 mg (0.25 mmol) を DMF 5 mL に溶解し、*n*-プロパンチオール 0.12 ml (1.32 mmol)、カリウム-*t*-ブトキシド 142.6 mg (1.27 mmol) を加えて120℃で4時間反応させた。反応溶液を室温に放冷し、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 ml、アンモニア水 3 ml を加えてクロロホルム (50 ml  $\times$  3回) にて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ChromatorexNH 5 g : 酢酸エチル] にて精製し、表題化合物のフリー体 75 mg (収率 75%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 1 を得た。

#### 【0111】

## 実施例 2

4, 5  $\alpha$ -エポキシ-6  $\beta$ - (3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] チアジノ) -17-メチル-モルヒナン-3-オール・メタンスルホン酸塩 (化合物 2) の合成

実施例 1 記載の方法に準じて、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンの替わりに 3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] チアジンをを用いて、表題化合物 2 のフリー体 198 mg (2steps 収率 54%) を得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 2 を得た。

## 【0112】

## 実施例 3

4, 5  $\alpha$ -エポキシ-6  $\beta$ - (3, 4-ジヒドロ-1-オキソ-2 H-ベンゾ [1, 4] チアジノ) -17-メチル-モルヒナン-3-オール (ジアステレオマー混合物) ・メタンスルホン酸塩 (化合物 3) の合成

実施例 2 記載の方法で製造した 4, 5  $\alpha$ -エポキシ-6  $\beta$ - (3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] チアジノ) -17-メチル-モルヒナン-3-オール 164 mg (0.39 mmol) を酢酸 5 mL に溶解させ、ペルオキシホウ素ナトリウム 4 水和物 63 mg (0.40 mmol) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。そしてこの反応液に濃塩酸 1 mL を加えて 30 分間攪拌した。そののちこの反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、表題化合物 3 のフリー体 114 mg (収率 67%) を得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 4 を得た。

## 【0113】

## 実施例 4

4, 5  $\alpha$ -エポキシ-6  $\beta$ - (3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [1, 4] オキサジノ) -17-メチル-モルヒナン-3-オール・メタンスルホン酸塩 (化合物 4) の合成

実施例 1 記載の方法に準じて、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンの替わ

りに3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジンを用いて、4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジノ)-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン 134 mg (収率29%)を得た。

#### 【0114】

本精製物 127 mg (0.30 mmol)を塩化メチレン 6 mLに溶解させ、0℃に冷却し遮光しながら1N三臭化ホウ素塩化メチレン溶液 2.0 mL (2.0 mmol)を加えた後、室温に昇温し30分間攪拌した。その後この反応液にアンモニア水溶液 2 mLを加えて1時間攪拌した。そののちこの反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、表題化合物4のフリー体 61 mg (収率49%)を得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物4を得た。

#### 【0115】

##### 実施例5

4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -インドリノ-17-フェネチル-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール・メタンスルホン酸塩 (化合物5) の合成

実施例4記載の方法に準じて、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジンの代わりにインドリン、またジヒドロコデイノンの代わりに4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3-メトキシ-6-オキソ-17-フェネチル-モルヒナン-14 $\beta$ -ジオールを用いて、表題化合物5のフリー体 90 mg (2steps収率86%)を得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物5を得た。

#### 【0116】

##### 実施例6

4, 5 $\alpha$ -エポキシ-17-メチル-6 $\beta$ -テトラヒドロキノリノ-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物6) の合成

実施例4記載の方法に準じて、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジンの代わりに1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、またジヒドロコデイノンの代わりにオキシコドンを用いて、表題化合物6のフリー体 220 mg (2steps収率53%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合物6を得た。

## 【0117】

## 実施例 7

4, 5  $\alpha$ -エポキシ-6  $\beta$ -(3, 4-ジヒドロ-2-オキソ-1H-キノキサリノ)-17-メチル-モルヒナン-3, 14  $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 7) の合成

実施例 1 記載の方法に準じて、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンの替わりに 3, 4-ジヒドロ-2-オキソ-1H-キノキサリン、またジヒドロコデインの替わりにオキシコドンを用いて、表題化合物 7 のフリー体 158 mg (2step s収率 5.9%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 7 を得た。

## 【0118】

## 実施例 8

4, 5  $\alpha$ -エポキシ-6  $\beta$ -(3, 4-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1H-キノキサリノ)-17-メチル-モルヒナン-3, 14  $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 8) の合成

実施例 1 記載の方法に準じて、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンの替わりに 3, 4-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1H-キノキサリン、またジヒドロコデインの替わりにオキシコドンを用いて、表題化合物 8 のフリー体 16 mg (2steps収率 11%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 8 を得た。

## 【0119】

## 実施例 9

4, 5  $\alpha$ -エポキシ-6  $\beta$ -(3, 4-ジヒドロ-1-メチル-1H-キノキサリノ)-17-メチル-モルヒナン-3, 14  $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 9) の合成

実施例 8 記載の中間体として得られた 4, 5  $\alpha$ -エポキシ-6  $\beta$ -(3, 4-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1H-キノキサリノ)-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン-14  $\beta$ -オール 144 mg (0.31 mmol) を THF 10 mL に溶解させ、2N ボランジメチルスルフィド THF 溶液 0.78 mL (1.56 mmol) を加えた後、室温にて 5 時間攪拌した。その後 50℃ に昇温して 2 時間攪拌した。反応液を室温に放冷したのち、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて

クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトで精製し、4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(3, 4-ジヒドロ-1-メチル-1H-キノキサリノ)-3-メトキシ-17-メチル-モルヒナン-14 $\beta$ -オール 76 mg (収率 54%) を得た。

#### 【0120】

本精製物 42 mg (0.14 mmol) を DMF 5mL に溶解し、n-プロパンチオール 0.06 ml (0.70 mmol)、カリウム-t-ブトキシド 76 mg (0.67 mmol) を加えて 120°C で 4 時間反応させた。反応溶液を室温に放冷し、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 ml、アンモニア水 3 ml を加えてクロロホルム (50 ml $\times$ 3 回) にて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 9 のフリー体 25 mg (収率 34%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 9 を得た。

#### 【0121】

##### 実施例 10

4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]オキサゼピノ)-17-メチル-モルヒナン-3-オール・メタンスルホン酸塩 (化合物 10) の合成

実施例 1 記載の方法に準じて、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンの替わりに 1, 2, 3, 5-テトラヒドロベンゾ[e][1, 4]オキサゼピンを用いて、表題化合物 10 のフリー体 33 mg (2steps 収率 14%) を得た。これをメタンスルホン酸塩として表題化合物 10 を得た。

#### 【0122】

##### 実施例 11

17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドイル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール・塩酸塩 (化合物 11) の合成

6 $\beta$ -ナルトレキサミン 150 mg (0.44 mmol) を DMF 7mL に溶解させ、フタ



ル酸無水物 71 mg (0.48 mmol)、トリエチルアミン 0.92 mL (0.66 mmol)を加えて、140℃にて4時間撹拌した。反応溶液を室温に放冷し、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物11のフリー体 120 mg (収率 58%)を得た。これを塩酸塩として表題化合物11を得た。

### 【0123】

#### 実施例 12

17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(5-メチル-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドイル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール・塩酸塩 (化合物12) の合成

実施例 11 記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりに4-メチルフタル酸無水物を用いて、表題化合物12のフリー体 219 mg (収率 77%)を得た。これを塩酸塩として表題化合物12を得た。

### 【0124】

#### 実施例 13

17-アリル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドイル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物13) の合成

実施例 11 記載の方法に準じて、6 $\beta$ -ナルトレキサミンの代わりに17-アリル-6 $\beta$ -アミノ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオールを用いて、表題化合物13のフリー体 24 mg (収率 34%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合物13を得た。

### 【0125】

#### 実施例 14

4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドイル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物14) の合成

実施例 13 記載の方法で製造した 17-アリル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドイル)-モルヒナ-3, 14 $\beta$ -ジオール 300 mg (0.65 mmol) をアセトニトリル 8 mL、1, 2-ジクロロエタン 4 mL、そして水 2 mL の混合溶液に溶解させ、(Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>RhCl 120 mg (0.13 mmol) を加えて、100℃にて18時間加熱還流した。反応液を室温に放冷し、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 14 のフリー体 120 mg (収率 44%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 14 を得た。

#### 【0126】

##### 実施例 15

6 $\beta$ -(5-クロロ-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドイル)-17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-モルヒナ-3, 14 $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 15) の合成

実施例 11 記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりに 4-クロロフタル酸無水物を用いて、表題化合物 15 のフリー体 91 mg (収率 77%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 15 を得た。

#### 【0127】

##### 実施例 16

17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(5-フルオロ-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドイル)-モルヒナ-3, 14 $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 16) の合成

実施例 11 記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりに 4-フルオロフタル酸無水物を用いて、表題化合物 16 のフリー体 80 mg (収率 70%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 16 を得た。

#### 【0128】

##### 実施例 17

17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(4-フルオロ-1

, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドイル)-モルヒナン-3, 14β-ジオール・酒石酸塩(化合物17)の合成

実施例11記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりに3-フルオロフタル酸無水物を用いて、表題化合物17のフリー体 123 mg (収率57%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合物17を得た。

#### 【0129】

##### 実施例18

17-シクロプロピルメチル-4, 5α-エポキシ-6β-(4-メチル-1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドイル)-モルヒナン-3, 14β-ジオール・酒石酸塩(化合物18)の合成

実施例11記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりに3-メチルフタル酸無水物を用いて、表題化合物18のフリー体 108 mg (収率51%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合物18を得た。

#### 【0130】

##### 実施例19

17-シクロプロピルメチル-4, 5α-エポキシ-6β-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロベンゾ[f]イソインドイル)-モルヒナン-3, 14β-ジオール・塩酸塩(化合物19)の合成

実施例11記載の方法に準じて、フタル酸無水物の代わりにナフタレンジカルボン酸無水物を用いて、表題化合物19のフリー体 263 mg (収率86%)を得た。これを塩酸塩として表題化合物19を得た。

#### 【0131】

##### 実施例20

17-シクロプロピルメチル-4, 5α-エポキシ-6β-(2, 5-ジオキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-3, 14β-ジオール・酒石酸塩(化合物20)の合成

6β-ナルトレキサミン 300 mg (0.88 mmol)をクロロホルム 10 mLに溶解させ、コハク酸無水物 92 mg (0.92 mmol)を加えた後、室温で2時間撹拌した。その後、その反応液に無水酢酸 305 mg (2.82 mmol)、トリエチルアミン 286 mg

(2.82 mmol)を加えた後、15時間加熱還流した。反応液を室温に放冷し、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-14 $\beta$ -オール 258 mg (収率 63%)を得た。

#### 【0132】

この精製物 221 mg (0.47 mmol)をメタノール 10 mLに溶解させ、28%アンモニア水溶液 1 mLを0℃にて加えて1時間攪拌した。その後、この反応混合液にクロロホルムを加えて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 20 のフリー体 190 mg (収率 95%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 20 を得た。

#### 【0133】

##### 実施例 21

6 $\beta$ -(3-ベンジリデン-2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)-17-シクロプロピルメチル-4,5 $\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-3,14 $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 21) の合成

実施例 20 記載の方法に準じてコハク酸無水物の代わりにマレイン酸無水物を用いて製造した3-アセトキシ-17-シクロプロピルメチル-4,5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-14 $\beta$ -オール 200 mg (0.43 mmol)をTHF 5 mLに溶解させ、ニトロメチルベンゼン 85 mg (0.62 mmol)、DBU 66 mg (0.43 mmol)を加えた後、室温にて1時間攪拌した。その後、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-アセトキシ-6 $\beta$ -(3-ベンジリデン-2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル)-17-シクロプロピルメチル-4,5

$\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-14  $\beta$ -オール 196 mg (収率 82%) を得た。

#### 【0134】

この精製物 195 mg (0.35 mmol) をメタノール 10 mL に溶解させ、28% アンモニア水溶液 1 mL を 0℃ にて加えて 1 時間攪拌した。その後、この反応混合液にクロロホルムを加えて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 21 のフリー体 170 mg (収率 95%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 21 を得た。

#### 【0135】

##### 実施例 22

17-シクロプロピルメチル-4, 5  $\alpha$ -エポキシ-6  $\beta$ -(3-エチリデン-2, 5-ジオキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-3, 14  $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 22) の合成

実施例 21 記載の方法に準じて、ニトロメチルベンゼンの代わりにニトロエタンを用いて、表題化合物 22 のフリー体 139 mg (2steps 収率 43%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 22 を得た。

#### 【0136】

##### 実施例 23

6  $\beta$ -(3-シクロヘキシルメチリデン-2, 5-ジオキソ-1-ピロリジニル)-17-シクロプロピルメチル-4, 5  $\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-3, 14  $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 23) の合成

実施例 21 記載の方法に準じて、ニトロメチルベンゼンの代わりにニトロメチルシクロヘキサンを用いて、表題化合物 23 のフリー体 107 mg (2steps 収率 48%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 23 を得た。

#### 【0137】

##### 実施例 24

6  $\beta$ -(3-ブチリデン-2, 5-ジオキソ-1-ピロリジニル)-17-シクロプロピルメチル-4, 5  $\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-3, 14  $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 24) の合成

実施例 21 記載の方法に準じて、ニトロメチルベンゼンの替わりにニトロブタンを用いて、表題化合物 24 のフリー体 286 mg (2steps 収率 56%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 24 を得た。

### 【0138】

#### 実施例 25

17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(1-ヒドロキシ-3-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドイル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール (ジアステレオマー混合物)・酒石酸塩 (化合物 25) の合成

実施例 11 記載の方法で製造した 17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドイル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール 156 mg (0.33 mmol) をメタノール 5 mL、クロロホルム 5 mL の混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム 61 mg (1.61 mmol) を 0℃ にて加えて 2 時間攪拌した。その後、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 25 のフリー体 130 mg (収率 83%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 25 を得た。

### 【0139】

#### 実施例 26、27

17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(1-メトキシカルボニルメチル-3-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドイル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 26 および 27) の合成

実施例 11 記載の方法で製造した 17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドイル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール 2.00 g (4.23 mmol) を DMF 20 mL に溶解させ、炭酸カリウム 1.76 g (12.7 mmol)、ベンジルブロマイド 0.5 mL (4.70 mmol) を加えた後、室温にて 18 時間攪拌した。その後、この反応混合液に水 40 mL を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、水、飽和食塩水にて

洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。

#### 【0140】

次に得られた粗生成物をメタノール 30 mL、クロロホルム 10 mLの混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム 161 mg (4.26 mmol)を 0℃にて加えて2時間攪拌した。その後、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(1-ヒドロキシ-3-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドイル)-モルヒナン-14 $\beta$ -オール 1.90 g (2 steps収率 80%)を得た。

#### 【0141】

本精製物 200 mg (0.35 mmol)をトルエン 10 mLに溶解させ、(カルボメトキシメチレン)トリフェニルホスホラン 147 mg (0.43 mmol)を加えて15時間加熱還流した。その後、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(1-メトキシカルボニルメチル-3-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドイル)-モルヒナン-14 $\beta$ -オール低極性成分 33 mg、および高極性成分 38 mg (各収率 15, および 17%)を得た。

#### 【0142】

得られた低極性成分 33 mg (0.05 mmol)をメタノール 4 mLに溶解させ、Pd/C 19 mgを加えた後、水素雰囲気下で室温にて20時間攪拌した。その後反応混合液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 2.6 のフリー体 15 mg (収率 54%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 2.6 を得た。

#### 【0143】

一方で得られた高極性成分 38 mg (0.06 mmol) をメタノール 4 mL に溶解させ、Pd / C 20 mg を加えた後、水素雰囲気下で室温にて 20 時間攪拌した。その後反応混合液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 27 のフリー体 17 mg (収率 53%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 27 を得た。

#### 【0144】

##### 実施例 28

17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドイル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 28) の合成

実施例 25 の方法で製造した 17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(1-ヒドロキシ-3-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2-イソインドイル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール (ジアステレオマー混合物) 150 mg (0.32 mmol) を塩化メチレン 7 mL、クロロホルム 25 mL の混合溶液に溶解させ、三フッ化ホウ素エーテル錯体 0.22 mL (1.73 mmol)、トリエチルシラン 0.28 mL (1.73 mmol) を 0℃ で加えて 22 時間攪拌した。その後、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 28 のフリー体 55 mg (収率 38%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 28 を得た。

#### 【0145】

##### 実施例 29

17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -( (2S) -ジエチルカルバモイル-1-ピロリジニル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 29) の合成

ハイドロコドン 300 mg (1.00 mmol)、安息香酸 244 mg (2.00 mmol) をトルエン 15 mL に溶解させ、(S)-プロリンジエチルアミド 200 mg (1.17 mmol) を加えたのち、145℃ の油浴にて水を共沸除去しながら 12 時間加熱還流した。反応



溶液を室温に放冷したのち、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 188 mg (3.00 mmol) のメタノール溶液 10 mL を加えて、室温で 3 時間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物 29 のフリー体 202 mg (収率 44%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 29 を得た。

## 【0146】

## 実施例 30

17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -( (2R)-ジエチルカルバモイル-1-ピロリジニル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 30) の合成

実施例 1 記載の方法に準じて、ジヒドロコデインの代わりにオキシコドン、そして 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンの代わりに (R)-プロリンジエチルアミドを用いて、表題化合物 30 のフリー体 42 mg (2steps 収率 40%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 30 を得た。

## 【0147】

## 実施例 31、32

17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\alpha$ -( (2S)-ジエチルカルバモイル-1-ピロリジニル)-モルヒナン-3-オール・酒石酸塩 (化合物 31)、および 17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -( (2S)-ジエチルカルバモイル-1-ピロリジニル)-モルヒナン-3-オール・酒石酸塩 (化合物 32) の合成

3-ベンジルオキシカルボニロキシ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-17-メチル-6-オキソ-モルヒナン 188 mg (0.45 mmol)、安息香酸 88 mg (0.72 mmol) をトルエン 20 mL に溶解させ、(S)-プロリンジエチルアミド 115 mg (0.68 mmol) を加えたのち、145℃の油浴にて水を共沸除去しながら 12 時間加熱還流した。反応溶液を室温に放冷したのち、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 99 mg (1.58 mmol) のメタノール溶液 10 mL を加えて、室温で 3 時間攪拌した。その反応混合

液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物として 3-ベンジルオキシカルボニロキシー-17-シクロプロピルメチルー4, 5 $\alpha$ -エポキシー-6-( (2S)-ジエチルカルバモイル-1-ピロリジニル)-モルヒナンを得た。

#### 【0148】

この粗生成物を酢酸エチル 10 mL に溶解させ、Pd / C 15 mg を加えた後、水素雰囲気下で室温にて 20 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し表題化合物 3.1 のフリー体 13 mg (2 steps 収率 6.6%)、および表題化合物 3.2 のフリー体 9 mg (2 steps 収率 4.6%) を得た。これをそれぞれ酒石酸塩として表題化合物 3.1 および 3.2 を得た。

#### 【0149】

##### 実施例 33

17-シクロプロピルメチルー4, 5 $\alpha$ -エポキシー-6 $\beta$ -(3-ジエチルカルバモイル-1-ピペリジニル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール (ジアステレオマー混合物)・酒石酸塩 (化合物 3.3) の合成

実施例 30 記載の方法に準じて、(S)-プロリンジエチルアミドの替わりにピペコリン酸ジエチルアミドを用いて、表題化合物 3.3 のフリー体 66 mg (2 steps 収率 44%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 3.3 を得た。

#### 【0150】

##### 実施例 34

17-シクロプロピルメチルー4, 5 $\alpha$ -エポキシー-6 $\alpha$ -(2-オキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール・塩酸塩 (化合物 3.4) の合成

#### 【0151】

酸化白金 0.445 g (1.96 mmol) をメタノール 100 mL に溶解させ、水素雰囲気下で室温にて 2 時間攪拌させた。その後この反応液に、ナルトレキソン塩酸塩 10.0 g (26.5 mmol)、4-アミノ酪酸エチル塩酸塩 17.8 g (105.9 mmol) のメタ

ノール 150 mLを加えて、室温にて15時間撹拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\alpha$ -(4-(エトキシカルボニル)ブチルアミノ)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール 5.46 g (収率45%)を得た。

#### 【0152】

この精製物 4.46 g (9.77 mmol)をトルエン 30 mLに溶解させて、72時間加熱還流させた。反応液を室温に放冷したのち、反応溶液を濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物3.4のフリー体1.78 g (収率44%)を得た。これを塩酸塩として表題化合物3.4を得た。

#### 【0153】

##### 実施例 35

6 $\alpha$ -(3-ベンジル-2-オキソ-1-ピロリジニル)-17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール (ジアステレオマー混合物)・酒石酸塩 (化合物3.5) の合成

実施例 34 記載の方法で製造した17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\alpha$ -(2-オキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール 269 mg (0.65 mmol)をTHF 10 mLに溶解させ、0℃にて0.36N LDA THF溶液 6.0 mL (2.16 mmol)を加えて30分間撹拌した。その後ベンジルプロマイド 0.23 mL (1.96 mmol)を加えて100分間撹拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物3.5のフリー体49 mg (収率15%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合物3.5を得た。

#### 【0154】

## 実施例 36

17-シクロプロピルメチル-6 $\alpha$ -(3-エチル-2-オキソ-1-ピロリジニル)-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール (ジアステレオマー混合物)・酒石酸塩 (化合物 36) の合成

実施例 34 記載の方法で製造した 17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\alpha$ -(2-オキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール 219 mg (0.53 mmol) を DMF 5 mL に溶解させ、炭酸カリウム 738 mg (5.34 mmol)、ベンジルブロミド 0.19 mL (1.60 mmol) を加えて室温にて 96 時間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジエチルエーテルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\alpha$ -(2-オキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-14 $\beta$ -オール 265 mg (収率 99%) を得た。

## 【0155】

本精製物 248 mg (0.50 mmol) を THF 5 mL に溶解させ、0℃にて 0.36N LDA THF 溶液 4.1 mL (1.48 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。その後ヨードエタン 0.08 mL (0.99 mmol) を加えて 3 時間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\alpha$ -(3-エチル-2-オキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-14 $\beta$ -オール 176 mg (収率 67%) を得た。

## 【0156】

この精製物 171 mg (0.32 mmol)、o-フタル酸 108 mg (0.65 mmol) をメタノール 10 mL に溶解させ、Pd/C 150 mg を加えた後、水素雰囲気下で室温にて 19 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残査に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムにて抽出した。有機層を合

わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し表題化合物3.6のフリー体 68 mg (収率 48%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物3.6を得た。

#### 【0157】

##### 実施例 37、38

6 $\alpha$ -(3-ブチル-2-オキソ-1-ピロリジニル)-17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物3.7および3.8) の合成

実施例 36 記載の方法に準じてヨードエタンの代わりにヨードブタンを用いて、表題化合物3.7のフリー体 (高極性成分) 85 mg (3steps収率 29%)、および表題化合物3.8のフリー体 (低極性成分) 22 mg (3steps収率 7.5%) を得た。これをそれぞれ酒石酸塩として表題化合物3.7および3.8を得た。

#### 【0158】

##### 実施例 39、40

17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\alpha$ -(3-(4-メチルベンジル)-2-オキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物3.9および4.0) の合成

実施例 36 記載の方法に準じてヨードエタンの代わりに $\alpha$ -ブロモキシレンを用いて、表題化合物3.9のフリー体 (高極性成分) 124 mg (3steps収率 41%)、および表題化合物4.0のフリー体 (低極性成分) 31 mg (3steps収率 10%) を得た。これをそれぞれ酒石酸塩として表題化合物3.9および4.0を得た。

#### 【0159】

##### 実施例 41、42

17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\alpha$ -(3-(4-フルオロベンジル)-2-オキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物4.1および4.2) の合成

実施例 36 記載の方法に準じてヨードエタンの代わりに 4-フルオロベンジルブロミドを用いて、表題化合物4.1のフリー体 (高極性成分) 105 mg (3steps

収率 38%)、および表題化合物 4.2 のフリー体 (低極性成分) 33 mg (3steps 収率 12%) を得た。これをそれぞれ酒石酸塩として表題化合物 3.9 および 4.0 を得た。

#### 【0160】

##### 実施例 4.3, 4.4

17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\alpha$ -(2-オキソ-3-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-1-ピロリジニル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 4.3 および 4.4) の合成

実施例 3.6 記載の方法に準じてヨードエタンの代わりに 4-トリフルオロメトキシベンジルプロミドを用いて、表題化合物 4.3 のフリー体 (高極性成分) 172 mg (3steps 収率 53%)、および表題化合物 4.4 のフリー体 (低極性成分) 52 mg (3steps 収率 16%) を得た。これをそれぞれ酒石酸塩として表題化合物 4.3 および 4.4 を得た。

#### 【0161】

##### 実施例 4.5

6 $\alpha$ -(3-ベンジリデン-2-オキソ-1-ピロリジニル)-17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 4.5) の合成

実施例 3.6 記載の中間体として得られた 3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\alpha$ -(2-オキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-14 $\beta$ -オール 482 mg (0.96 mmol) を THF 10 mL に溶解させ、-78℃にて 0.42N LDA THF 溶液 6.9 mL (2.89 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。その後塩化ベンゾイル 0.22 mL (1.92 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物として 3-ベンジルオキシ-6 $\alpha$ -(3-ベンゾイル-2-オキソ-1-ピロリジニル)-17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-14 $\beta$ -オールを得た。

#### 【0162】

この粗生成物をメタノール 15 mL に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム 158 mg (4.18 mmol) を加えて室温にて 2 時間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物として 3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\alpha$ -(3-(ヒドロキシフェニル)-メチル)-2-オキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-14 $\beta$ -オールを得た。

#### 【0163】

得られた粗生成物、o-フタル酸 282 mg (1.70 mmol) をメタノール 40 mL に溶解させ、Pd / C 200 mg を加えた後、水素雰囲気下で室温にて 18 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物として 17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\alpha$ -(3-(ヒドロキシフェニル)-メチル)-2-オキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオールを得た。

#### 【0164】

本粗生成物をトルエン 60 mL に溶解させ、カンファースルホン酸 323 mg (1.39 mmol) を加えて 23 時間加熱還流した。反応液を室温に放冷した後、その反応液を濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し表題化合物 4.5 のフリー体 153 mg (4 steps 収率 32%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 4.5 を得た。

#### 【0165】

##### 実施例 46

17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(2-オキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール・塩酸塩 (化合物 4.6) の合成

6 $\beta$ -ナルトレキサミン 6.70 g (19.6 mmol)を塩化メチレン 250 mLに溶解させ、炭酸ナトリウム 5.19 g (48.9 mmol)、4-クロロ酪酸クロリド 4.59 mL (4.1 mmol)を加えて室温にて18時間撹拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、6 $\beta$ -(4-クロロブタンアミド)-17-シクロプロピルメチルー4, 5 $\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール 4.74 g (収率54%)を得た。

#### 【0166】

この精製物 1.59 g (3.56 mmol)をDMF 10 mLに溶解させ、カリウム-*t*-ブトキシド 799 mg (7.12 mmol)を加えて室温にて18時間撹拌した。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物46のフリー体 577 mg (収率40%)を得た。これを塩酸塩として表題化合物46を得た。

#### 【0167】

##### 実施例47、48

6 $\beta$ -(3-ベンジル-2-オキソ-1-ピロリジニル)-17-シクロプロピルメチルー4, 5 $\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物47および48)の合成

実施例46記載の方法で製造した17-シクロプロピルメチルー4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(2-オキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール 284 mg (0.69 mmol)をDMF 7 mLに溶解させ、炭酸カリウム 958 mg (6.93 mmol)、ベンジルブロミド 0.25 mL (2.08 mmol)を加えて室温にて17時間撹拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてジエチルエーテルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカ



ラムクロマトグラフィーにて精製し、3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-6 $\beta$ -(2-オキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-14 $\beta$ -オール 281 mg (収率 81%) を得た。

#### 【0168】

本精製物 145 mg (0.35 mmol) を THF 5 mL に溶解させ、-78℃にて 0.36N LDA THF 溶液 2.84 mL (1.02 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。その後ベンジルプロミド 0.10 mL (0.87 mmol) を加えて 3 時間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物として 6 $\beta$ -(3-ベンジル-2-オキソ-1-ピロリジニル)-3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-14 $\beta$ -オールを得た。

#### 【0169】

この粗生成物、o-フタル酸 66 mg (0.40 mmol) をメタノール 10 mL に溶解させ、Pd/C 100 mg を加えた後、水素雰囲気下で室温にて 4.5 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し表題化合物 47 のフリー体 (高極性成分) 32 mg (2steps 収率 18%)、および表題化合物 48 のフリー体 (低極性成分) 10 mg (2steps 収率 5.4%) を得た。これをそれぞれ酒石酸塩として表題化合物 47 および 48 を得た。

#### 【0170】

##### 実施例 49

6 $\beta$ -(3-ブチル-2-オキソ-1-ピロリジニル)-17-シクロプロピルメチル-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-3, 14 $\beta$ -ジオール (ジアステレオマー混合物)・酒石酸塩 (化合物 49) の合成

実施例 47, 48 記載の方法に準じて、ベンジルプロミドの代わりにヨードブタンを用いて、表題化合物 49 のフリー体 16 mg (2steps 収率 7.3%) を得た

。これを酒石酸塩として表題化合物 49 を得た。

### 【0171】

#### 実施例 50

6  $\beta$ - (3-ベンジリデン-2-オキソ-1-ピロリジニル) -17-シクロプロピルメチル-4, 5  $\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-3, 14  $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 50) の合成

実施例 45 記載の方法に準じて、3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5  $\alpha$ -エポキシ-6  $\alpha$ - (2-オキソ-1-ピロリジニル) -モルヒナン-14  $\beta$ -オールの替わりに3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5  $\alpha$ -エポキシ-6  $\beta$ - (2-オキソ-1-ピロリジニル) -モルヒナン-14  $\beta$ -オールを用いて、表題化合物 50 のフリー体41 mg (4steps収率10%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 50 を得た。

### 【0172】

#### 実施例 51

6  $\beta$ - (3-ブチリデン-2-オキソ-1-ピロリジニル) -17-シクロプロピルメチル-4, 5  $\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-3, 14  $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 51) の合成

実施例 45 記載の方法に準じて、3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5  $\alpha$ -エポキシ-6  $\alpha$ - (2-オキソ-1-ピロリジニル) -モルヒナン-14  $\beta$ -オールの替わりに3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5  $\alpha$ -エポキシ-6  $\beta$ - (2-オキソ-1-ピロリジニル) -モルヒナン-14  $\beta$ -オール、そして塩化ベンゾイルの替わりに酪酸クロリドを用いて、表題化合物 51 のフリー体29 mg (4steps収率11%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 51 を得た。

### 【0173】

#### 実施例 52

17-シクロプロピルメチル-4, 5  $\alpha$ -エポキシ-6  $\beta$ - (2-オキソ-3-フェネチリデン-1-ピロリジニル) -モルヒナン-3, 14  $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 52) の合成

実施例 45 記載の方法に準じて、3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5  $\alpha$ -エポキシ-6  $\alpha$ -(2-オキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-14  $\beta$ -オール<sup>1</sup>の替わりに3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5  $\alpha$ -エポキシ-6  $\beta$ -(2-オキソ-1-ピロリジニル)-モルヒナン-14  $\beta$ -オール、そして塩化ベンゾイルの替わりにフェニルアセチルクロリドを用いて、表題化合物 52 のフリー体 19 mg (4steps 収率 6.2%) を得た。これを酒石酸塩として表題化合物 52 を得た。

#### 【0174】

#### 実施例 53、54

6  $\beta$ -(3-(4-クロロフェノキシ)-2-オキソ-1-ピロリジニル)-17-シクロプロピルメチル-4, 5  $\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-3, 14  $\beta$ -ジオール・酒石酸塩 (化合物 53 および 54) の合成

6  $\beta$ -ナルトレキサミン 1.06 g (3.09 mmol) を塩化メチレン 30 mL に溶解させ、炭酸ナトリウム 820 mg (7.73 mmol)、4-クロロ-2-(4-クロロフェノキシ) 酪酸クロリド 1.73 g (6.49 mmol) を加えて室温にて 24 時間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、6  $\beta$ -(4-クロロ-2-(4-クロロフェノキシ) ブタンアミド)-17-シクロプロピルメチル-4, 5  $\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-3, 14  $\beta$ -ジオール 116 mg (収率 6.5%) を得た。

#### 【0175】

本精製物 96 mg (0.18 mmol) を DMF 10 mL に溶解させ、カリウム-*t*-ブトキシド 100 mg (0.89 mmol) を加えて室温にて 70 時間攪拌した。その反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し表題化合物 53 のフリー体 (高極性成分) 25 mg (収率 27%)、および表題化合物 54 のフリー体 (低極性成分) 19 mg (収率 20%) を得た。これをそ

れぞれ酒石酸塩として表題化合物 5.3 および 5.4 を得た。

【0 1 7 6】

以上の実施例で挙げた本発明の化合物の物性データを以下の一覧表 8 ～表 2 4 に示す。

【0 1 7 7】

【表 8】

## 化合物 1

融点 150-152 (°C)

元素分析値

組成式  $C_{26}H_{30}N_2O_2 \cdot 1.50C_4H_6O_6 \cdot 0.8H_2O$ 

計算値 C:59.86, H:6.37, N:4.36, O:29.40

実測値 C:59.77, H:6.52, N:4.38, O:29.33

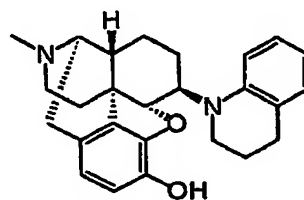
NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

6.93-6.87 (2H, m), 6.70 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.58 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.51-6.46 (1H, m), 6.37 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 4.62 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 3.19-3.11 (3H, m), 3.08-3.02 (1H, m), 2.96 (1H, d,  $J = 18.5$  Hz), 2.74-2.70 (2H, m), 2.52-2.44 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.31-2.29 (1H, m), 2.20-1.48 (9H, m), 1.11-1.00 (1H, m) 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

3001, 2932, 2855, 1600, 1498, 1458, 1371, 1344, 1293, 1260, 1214, 1191, 1149, 1128, 1107, 1075, 1025, 1000,

Mass



## 化合物 2

融点 286 (°C)

元素分析値

組成式  $C_{25}H_{30}N_2O_2 \cdot 1.08MeSO_3H \cdot 0.9H_2O$ 

計算値 C:57.95, H:6.36, N:5.18, O:18.17, S:12.34

実測値 C:57.77, H:6.52, N:5.18, O:18.10, S:12.43

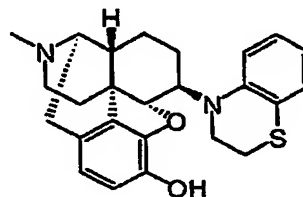
NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

7.00 (1H, dd,  $J = 1.8, 7.6$  Hz), 6.92-6.87 (1H, m), 6.76 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.64 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.60-6.54 (2H, m), 4.58 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 3.63-3.51 (3H, m), 3.16-2.98 (4H, m), 2.57-2.52 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.34-2.32 (1H, m), 2.22-2.14 (2H, m), 1.91-1.44 (5H, m), 1.16-1.02 (1H, m) 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

2925, 1609, 1584, 1484, 1440, 1373, 1337, 1280, 1253, 1175, 1146, 1112, 1069, 1045, 1025, 965, 925, 892, 855,

Mass



## 化合物 3

融点 (°C)

元素分析値

組成式

計算値

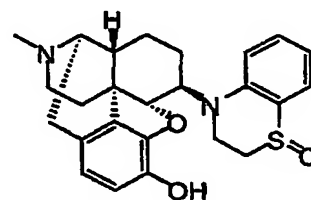
実測値

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

7.54 (0.5H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.53 (0.5H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.2-7.25 (1H, m), 6.78 (0.5H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.77 (0.5H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.60-6.75 (3H, m), 4.74 (0.5H, d,  $J = 8.2$  Hz), 4.67 (0.5H, d,  $J = 8.2$  Hz), 3.90-4.05 (1H, m), 3.75-4.85 (1H, m), 3.50-3.60 (1H, m), 3.10-3.20 (2H, m), 3.04 (1H, d,  $J = 18.5$  Hz), 2.50-2.75 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.3-2.4 (1H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 1.6-1.9 (4H, m), 1.1-1.2 (1H, m) 塩フリー体

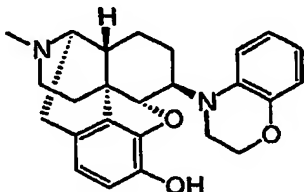
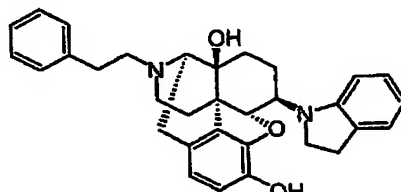
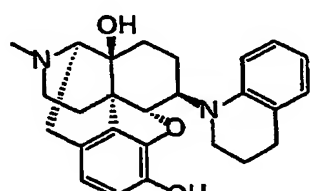
IR ( $cm^{-1}$ )

Mass (ESI) 437 ((M+H)+)



【0178】

【表 9】

化合物 4	
融点 (°C)	
元素分析値	
組成式	
計算値	
実測値	
NMR (ppm) (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	6.80-6.73 (3H, m), 6.66 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.58 (1H, dt, J = 1.5, 7.6 Hz), 6.51-6.48 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.31-4.11 (2H, m), 3.65-3.57 (1H, m), 3.45-3.31 (2H, m), 3.18-3.14 (1H, m), 3.02 (1H, d, J = 18.5 Hz), 2.61-2.56 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.39-2.36 (1H, m), 2.25-2.17 (2H, m), 1.94-1.84 (1H, m), 1.74-1.47 (4H, m), 1.16-1.04 (1H, m) 塩フリー体
IR (cm <sup>-1</sup> ) (KBr)	2927, 1736, 1604, 1501, 1448, 1375, 1341, 1310, 1278, 1242, 1208, 1179, 1148, 1128, 1059, 975, 925, 860, 823, 796, 735
Mass	
化合物 5	
融点 (°C)	161-162
元素分析値	
組成式	C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> · 1.94MeSO <sub>3</sub> H · 0.40H <sub>2</sub> O
計算値	C:59.23, H:6.23, N:4.07, S:9.26
実測値	C:59.14, H:6.32, N:4.05, S:9.26
NMR (ppm) (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	7.34-7.18 (5H, m), 7.05-6.96 (2H, m), 6.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.64-6.55 (2H, m), 6.25 (1H, d, J = 7.7 Hz), 4.81 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.64-3.36 (3H, m), 3.09 (1H, d, J = 18.7 Hz), 3.05-2.99 (2H, m), 2.85-2.54 (7H, m), 2.24-2.04 (3H, m), 1.65-1.44 (4H, m) 塩フリー体
IR (cm <sup>-1</sup> ) (KBr)	3376, 3025, 2926, 2831, 1736, 1605, 1489, 1455, 1398, 1325, 1242, 1187, 1152, 1125, 1036, 993, 941, 917, 854, 746, 700, 634, 583,
Mass (FAB)495((M+H)+)	
化合物 6	
融点 (°C)	193-194
元素分析値	
組成式	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> · 1.0 C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>6</sub> · 1.0 H <sub>2</sub> O
計算値	C:61.42, H:6.53, N:4.78
実測値	C:61.41, H:6.62, N:4.74
NMR (ppm) (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	6.99-6.91 (2H, m), 6.79 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.59-6.45 (2H, m), 4.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.73 (1H, ddd, J = 12.6, 8.0, 4.1 Hz), 3.38-3.27 (2H, m), 3.15 (1H, d, J = 18.0 Hz), 2.80-2.76 (3H, m), 2.60 (1H, dd, J = 18.0, 5.2 Hz), 2.44-2.40 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.29-2.11 (2H, m), 2.05-1.90 (2H, m), 2.16 (3H, s), 1.67-1.62 (1H, m), 1.52-1.41 (1H, m) 塩フリー体
IR (cm <sup>-1</sup> ) (KBr)	3200, 2929, 1736, 1638, 1601, 1572, 1499, 1458, 1372, 1341, 1307, 1241, 1189, 1161, 1125, 1110, 1061, 1034, 1016, 994, 979, 941,
Mass (EI)418(M+)	

【0179】

【表 10】

## 化合物 7

融点 260-261 (°C)

元素分析値

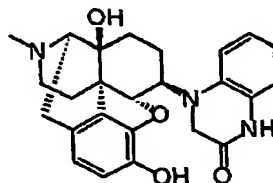
組成式  $C_{25}H_{27}N_3O_4 \cdot 1.02 C_4H_6O_6 \cdot 0.6 H_2O$ 

計算値 C:58.47, H:5.79, N:7.03

実測値 C:58.47, H:5.63, N: 7.13

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

6.93-6.80 (3H, m), 6.75-6.70 (2H, m), 6.66 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 4.81 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 3.91 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 3.65 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 3.18-3.07 (2H, m), 2.72 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 2.51 (1H, dd,  $J = 18.4, 5.2$  Hz), 2.34 (3H, s), 2.36-2.10 (3H, m), 1.68-1.38 (5H, m) 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ )Mass (EI)432(M<sup>+</sup>)

## 化合物 8

融点 (°C)

元素分析値

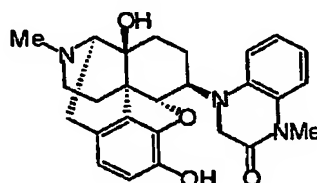
組成式

計算値

実測値

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

7.01-6.93 (3H, m), 6.90-6.82 (1H, m), 6.72 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.58 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 5.26 (1H, s), 4.38 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 3.88 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz), 3.62 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz), 3.36 (3H, s), 3.14-3.00 (2H, m), 2.73 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 2.53 (1H, dd,  $J = 18.9, 5.7$  Hz), 2.40-2.28 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.20-2.02 (2H, m), 1.74-1.56 (2H, m), 1.46-1.30 (2H, m) 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ )Mass (ESI)448((M+H)<sup>+</sup>)

## 化合物 9

融点 (°C)

元素分析値

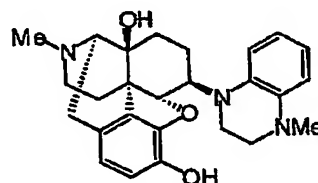
組成式

計算値

実測値

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

6.74 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 6.64-6.47 (4H, m), 6.44-6.36 (1H, m), 4.73 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 3.70-3.56 (1H, m), 3.48-3.38 (2H, m), 3.31-3.20 (1H, m), 3.20-3.11 (1H, m), 3.09 (1H, d,  $J = 18.6$  Hz), 2.82 (3H, s), 2.75 (1H, d,  $J = 3.0$  Hz), 2.56 (1H, dd,  $J = 18.3, 5.4$  Hz), 2.42-2.30 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.22-2.04 (3H, m), 1.66-1.34 (4H, m) 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ )Mass (ESI)434((M+H)<sup>+</sup>)

## 化合物 10

融点 138-150 (°C)

元素分析値

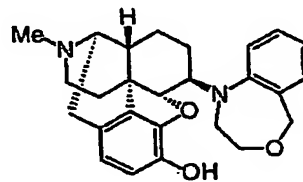
組成式

計算値

実測値

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

1.10-1.19 (1H, m), 1.51-1.62 (1H, m), 1.65-1.68 (2H, m), 1.83-1.96 (2H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.31-2.34 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.38 (1H, dd,  $J = 4.7, 18.2$  Hz), 3.08-3.12 (2H, m), 3.29-3.34 (2H, m), 3.75-3.89 (2H, m), 4.49 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 4.57 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 4.65 (1H, d,  $J = 13.2$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.67 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.78-6.87 (2H, m), 7.10-7.14 (2H, m) 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ )Mass (ESI)419((M+H)<sup>+</sup>)

【 0 1 8 0 】



【表 11】

## 化合物 11

融点 (°C)

元素分析値

組成式  $C_{28}H_{28}N_2O_5 \cdot 1.0 HCl \cdot 1.0 H_2O$ 

計算値 C:63.81, H:5.93, N:5.32, Cl:6.73

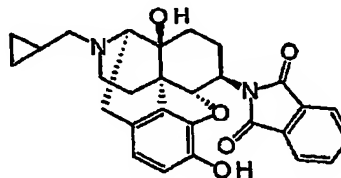
実測値 C:63.72, H:6.03, N:5.40, Cl:6.49

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

7.8-7.9 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 6.76 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 6.63 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.18 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 3.11 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 3.05 (1H, d,  $J = 18.8$  Hz), 2.6-2.9 (3H, m), 2.3-2.4 (3H, m), 2.15 (1H, dt,  $J = 12.0, 3.5$  Hz), 1.4-1.7 (4H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m), 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

3320, 1769, 1708, 1626, 1504, 1466, 1428, 1379, 1323, 1271, 1240, 1190, 1173, 1075

Mass (ESI)472(M<sup>+</sup>)

## 化合物 12

融点 258-259 (°C)

元素分析値

組成式  $C_{29}H_{30}N_2O_5 \cdot 1.0 HCl \cdot 0.9 H_2O$ 

計算値 C:64.59, H:6.13, N:5.19, Cl:6.57

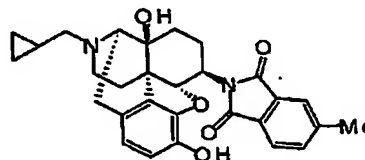
実測値 C:64.88, H:6.21, N:5.28, Cl:6.25

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

7.67 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.61 (1H, s), 7.46 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 6.62 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 5.17 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 3.10 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 3.04 (1H, d,  $J = 18.4$  Hz), 2.60-2.85 (3H, m), 2.49 (3H, s), 2.35-2.4 (3H, m), 2.13 (1H, dt,  $J = 12.0, 3.5$  Hz), 1.4-1.7 (4H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m), 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

3401, 1769, 1707, 1618, 1504, 1464, 1429, 1376, 1324, 1240, 1188, 1100, 1074, 1032

Mass (EI)486(M<sup>+</sup>)

## 化合物 13

融点 (°C)

元素分析値

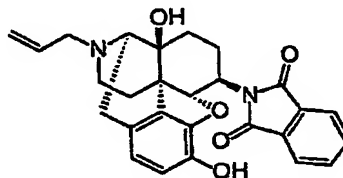
組成式

計算値

実測値

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

7.75-7.8 (2H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 6.72 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.7-5.8 (1H, m), 5.1-5.2 (3H, m), 4.0-4.05 (1H, m), 3.0-3.1 (3H, m), 2.45-2.9 (5H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 1.6-1.7 (1H, m), 1.4-1.5 (2H, m), 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ )Mass (ESI)459(M<sup>+</sup>H<sup>+</sup>)

## 化合物 14

融点 (°C)

元素分析値

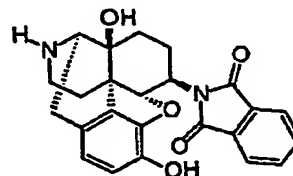
組成式

計算値

実測値

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

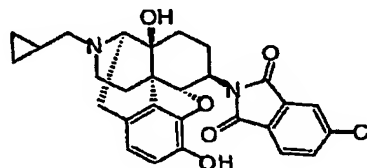
7.8-7.9 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 6.73 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.60 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.06 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 2.9-3.1 (3H, m), 2.2-2.7 (6H, m), 1.4-1.65 (4H, m), 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ )Mass (ESI)419(M<sup>+</sup>H<sup>+</sup>)

【0181】

【表 12】

化合物 15  
 融点 (°C)  
 元素分析値  
 組成式  
 計算値  
 実測値



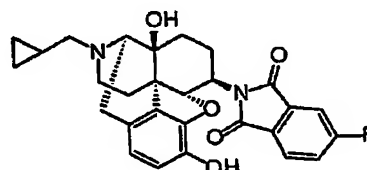
NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.75-7.8 (2H, m), 7.65-7.7 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.14 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 3.11 (1H, d, J = 5.6 Hz), 3.05 (1H, d, J = 18.8 Hz), 2.6-2.8 (3H, m), 2.3-2.4 (3H, m), 2.14 (1H, dt, J = 12.0, 3.5 Hz), 1.4-1.7 (4H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m), 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>)

Mass (ESI) 507((M+H)+)

化合物 16  
 融点 (°C)  
 元素分析値  
 組成式  
 計算値  
 実測値



NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.75-7.85 (1H, m), 7.47 (1H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 6.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.95-4.05 (1H, m), 3.07 (1H, d, J = 5.9 Hz), 3.02 (1H, d, J = 18.8 Hz), 2.55-2.8 (3H, m), 2.35-2.4 (3H, m), 2.10 (1H, dt, J = 12.0, 3.5 Hz), 1.4-1.7 (4H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m), 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>)

Mass (ESI) 491((M+H)+)

化合物 17  
 融点 (°C)  
 元素分析値  
 組成式  
 計算値  
 実測値



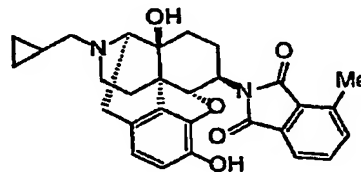
NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.65-7.75 (2H, m), 7.35-7.4 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 3.11 (1H, d, J = 5.8 Hz), 3.05 (1H, d, J = 18.5 Hz), 2.60-2.85 (3H, m), 2.35-2.4 (3H, m), 2.13 (1H, dt, J = 12.0, 3.5 Hz), 1.4-1.7 (4H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m), 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>)

Mass (ESI) 491((M+H)+)

化合物 18  
 融点 (°C)  
 元素分析値  
 組成式  
 計算値  
 実測値



NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.67 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.62 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.18 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 3.11 (1H, d, J = 5.6 Hz), 3.05 (1H, d, J = 18.5 Hz), 2.60-2.85 (3H, m), 2.69 (3H, s), 2.35-2.4 (3H, m), 2.14 (1H, dt, J = 12.0, 3.5 Hz), 1.4-1.7 (4H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m), 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>)

Mass (ESI) 487((M+H)+)

【0182】

【表13】

## 化合物 19

融点 278-282 (°C)

元素分析値

組成式  $C_{32}H_{30}N_2O_5 \cdot 1.0 HCl \cdot 0.6 H_2O$ 

計算値 C:67.45, H:5.70, N:4.92, Cl:6.22

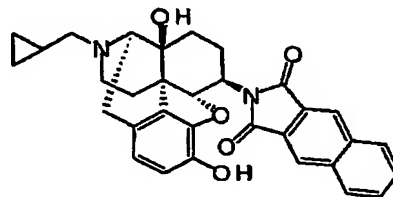
実測値 C:67.25, H:5.92, N:5.05, Cl:6.42

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

8.17 (2H, s), 7.95-8.00 (2H, m), 7.68-7.72 (2H, m), 6.78 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.63 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 5.28 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 4.1-4.2 (1H, m), 3.12 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 3.06 (1H, d,  $J = 18.4$  Hz), 2.60-2.85 (3H, m), 2.35-2.4 (3H, m), 2.15 (1H, dt,  $J = 12.0, 3.5$  Hz), 1.4-1.7 (4H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m), 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

3320, 1762, 1699, 1638, 1504, 1448, 1426, 1371, 1240, 1151, 1113, 1056, 1031, 1011

Mass (EI) 522(M<sup>+</sup>)

## 化合物 20

融点 (°C)

元素分析値

組成式  $C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot 0.5 C_4H_6O_6 \cdot 1.6 H_2O$ 

計算値 C:59.10, H:6.52, N:5.30

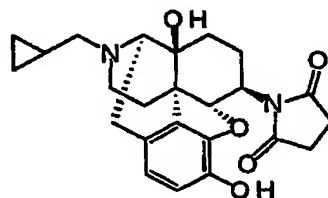
実測値 C:59.03, H:6.54, N:5.29

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

6.72 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.16 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 3.9-4.0 (1H, m), 3.07 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 3.02 (1H, d,  $J = 18.7$  Hz), 2.55-2.85 (6H, m), 2.25-2.40 (4H, m), 2.11 (1H, dt,  $J = 12.0, 3.5$  Hz), 1.6-1.7 (1H, m), 1.3-1.5 (3H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m), 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

3322, 1772, 1697, 1603, 1502, 1459, 1385, 1328, 1198, 1175, 1128, 1066, 1036, 1005

Mass (EI) 424(M<sup>+</sup>)

## 化合物 21

融点 (°C)

元素分析値

組成式

計算値

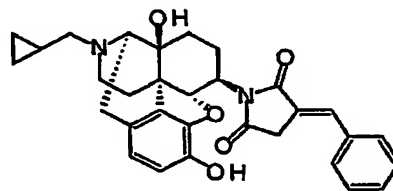
実測値

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

7.40-7.45 (6H, m), 6.75 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 6.60 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 5.26 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 3.57 (2H, s), 3.08 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz), 3.03 (1H, d,  $J = 18.7$  Hz), 2.55-2.80 (3H, m), 2.2-2.4 (3H, m), 2.10 (1H, dt,  $J = 12.0, 3.5$  Hz), 1.6-1.7 (1H, m), 1.3-1.5 (3H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m), 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

3319, 1762, 1700, 1654, 1503, 1450, 1378, 1308, 1265, 1218, 1194, 1174, 1134, 1068

Mass (EI) 512(M<sup>+</sup>)

【0183】

【表 14】

化合物 22

融点 (°C)

元素分析値

組成式

計算値

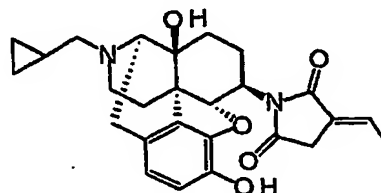
実測値

NMR (ppm) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

6.80-6.85 (1H, m), 6.74 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.18 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.98-4.03 (1H, m), 3.24 (2H, s), 3.08 (1H, d, J = 5.5 Hz), 3.03 (1H, d, J = 18.3 Hz), 2.55-2.80 (3H, m), 2.25-2.40 (3H, m), 2.12 (1H, dt, J = 12.0, 3.5 Hz), 1.87 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.6-1.7 (1H, m), 1.3-1.5 (3H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m), 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

3315, 1762, 1702, 1676, 1609, 1503, 1378, 1309, 1265, 1206, 1152, 1128,  
1067, 1033

Mass (EI)450(M<sup>+</sup>)

化合物 23

融点 (°C)

元素分析値

組成式

計算値

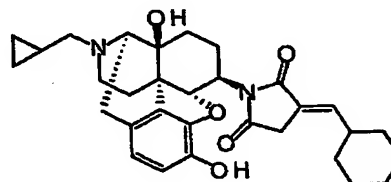
実測値

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

6.71 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.60-6.65 (1H, m), 6.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.16 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.95-4.05 (1H, m), 3.23 (2H, d, J = 1.9 Hz), 3.07 (1H, d, J = 5.8 Hz), 3.02 (1H, d, J = 18.7 Hz), 2.55-2.80 (3H, m), 2.25-2.40 (3H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 1.6-1.8 (6H, m), 1.1-1.5 (8H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m), 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

3319, 2927, 1763, 1701, 1671, 1617, 1507, 1377, 1309, 1266, 1197, 1132,  
1067, 1032

Mass (EI)518(M<sup>+</sup>)

化合物 24

融点 (°C)

元素分析値

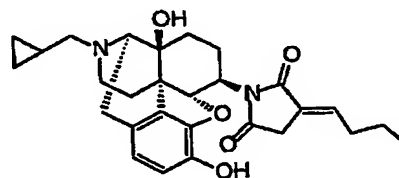
組成式

計算値

実測値

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

6.77-6.85 (1H, m), 6.73 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.16 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.95-4.05 (1H, m), 3.22 (2H, s), 3.08 (1H, d, J = 5.8 Hz), 3.03 (1H, d, J = 18.7 Hz), 2.55-2.80 (3H, m), 2.25-2.40 (3H, m), 2.05-2.20 (3H, m), 1.3-1.7 (6H, m), 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m), 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>)Mass (EI)478(M<sup>+</sup>)

【0184】

【表 15】

化合物 25

融点 (°C)

元素分析値

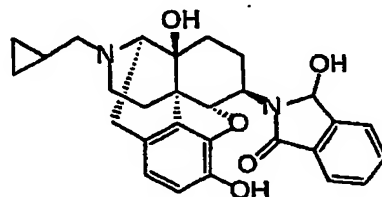
組成式

計算値

実測値

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.35-7.65 (4H, m), 6.68 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.63 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.56 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.51 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.07 (1.5H, s), 5.81 (1.5H, s), 5.39 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 5.22 (0.5H, d, J = 8.0 Hz), 4.70 (1H, dd, J = 6.0, 3.3 Hz), 4.0-4.1 (0.5H, m), 3.6-3.7 (0.5H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 2.4-2.7 (3H, m), 2.2-2.4 (2H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 1.6-1.7 (1H, m), 1.2-1.6 (3H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m), 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>)Mass (EI) 474(M<sup>+</sup>)化合物 26

融点 (°C)

元素分析値

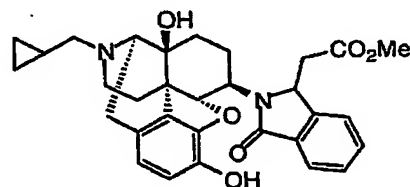
組成式

計算値

実測値

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.84 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.46 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.43 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.70 (1H, dd, J = 6.0, 3.3 Hz), 3.57 (3H, s), 3.2-3.3 (1H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.03 (1H, d, J = 18.8 Hz), 2.8-2.9 (2H, m), 2.63 (2H, dt, J = 18.6, 5.5 Hz), 2.3-2.4 (3H, m), 2.11 (1H, dt, J = 12.0, 3.5 Hz), 1.6-1.7 (1H, m), 1.4-1.5 (3H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m), 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>)Mass (EI) 530(M<sup>+</sup>)化合物 27

融点 (°C)

元素分析値

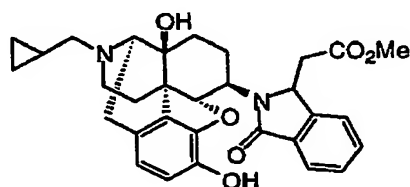
組成式

計算値

実測値

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.83 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.4-7.5 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.12 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.05 (1H, dd, J = 7.3, 5.5 Hz), 3.61 (3H, s), 3.4-3.5 (1H, m), 3.09 (1H, d, J = 5.5 Hz), 3.04 (1H, d, J = 18.7 Hz), 2.8-2.9 (2H, m), 2.5-2.7 (3H, m), 2.2-2.4 (3H, m), 2.11 (1H, dt, J = 12.0, 3.5 Hz), 1.6-1.7 (1H, m), 1.4-1.5 (3H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m), 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>)Mass (EI) 530(M<sup>+</sup>)

【0185】

【表 16】

化合物 28

融点 (°C)

元素分析値

組成式

計算値

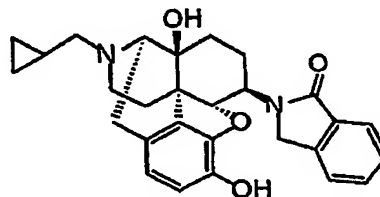
実測値

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.85 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.58–7.45 (m, 3H), 6.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 4.27 (ddd,  $J = 12.6, 8.2, 4.4$  Hz, 1H), 3.11 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.06 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H), 2.70–2.59 (m, 2H), 2.39 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.31–2.12 (m, 3H), 1.72–1.49 (m, 4H), 0.93–0.79 (m, 1H), 0.58–0.50 (m, 2H), 0.17–0.11 (m, 2H) 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

3075, 3004, 2925, 2818, 1658, 1622, 1498, 1455, 1377, 1330, 1307, 1279, 1228, 1188, 1153, 1117, 1069, 1051, 1034, 981, 943, 919, 884, 859, 740

Mass (EI) 458 (M<sup>+</sup>)

化合物 29

融点 (°C)

元素分析値

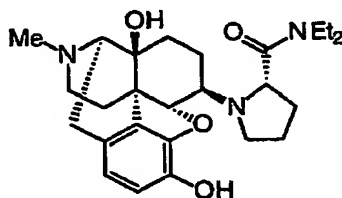
組成式

計算値

実測値

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

6.69 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.52 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 4.52 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 3.15–3.60 (6H, m), 3.09 (1H, d,  $J = 18.4$  Hz), 2.6–2.7 (2H, m), 2.51 (1H, dd,  $J = 18.2, 5.9$  Hz), 2.3–2.4 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.1–2.2 (2H, m), 1.7–2.0 (5H, m), 1.4–1.55 (3H, m), 1.1–1.3 (1H, m), 1.07 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 1.01 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>)Mass (ESI) 456 ((M+H)<sup>+</sup>)

化合物 30

融点 (°C)

元素分析値

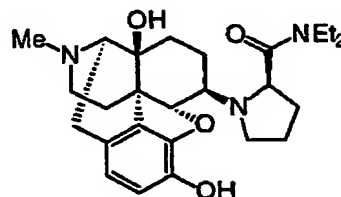
組成式

計算値

実測値

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

6.70 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.53 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 4.66 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 4.12 (1H, t,  $J = 8.2$  Hz), 3.7–3.8 (1H, m), 3.4–3.7 (2H, m), 3.10 (1H, d,  $J = 18.4$  Hz), 3.0–3.1 (2H, m), 2.6–2.8 (3H, m), 2.53 (1H, dd,  $J = 18.4, 5.5$  Hz), 2.4 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.1–2.2 (2H, m), 1.7–2.0 (5H, m), 1.45–1.65 (3H, m), 1.3–1.4 (1H, m), 1.10 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 0.98 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz), 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>)Mass (ESI) 456 ((M+H)<sup>+</sup>)

【0186】

【表 17】

化合物 31

融点 (°C)

元素分析値

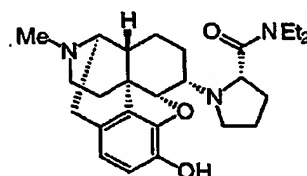
組成式

計算値

実測値

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

6.74 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 13.0, 1.6 Hz),  
 3.7-3.8 (1H, m), 3.2-3.6 (5H, m), 3.0-3.1 (1H, m), 2.94 (1H, d, J = 18.5 Hz),  
 2.7-2.8 (2H, m), 2.4-2.5 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.1-2.3 (4H, m), 1.7-1.9 (4H,  
 m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.2-1.3 (1H, m), 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.09 (3H, t, J = 7.0  
 Hz), 0.8-1.0 (2H, m), 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>)Mass (ESI) 440 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 32

融点 (°C)

元素分析値

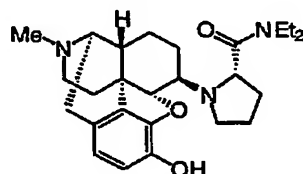
組成式

計算値

実測値

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

6.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.45 (1H, d, J = 8.2 Hz),  
 3.55-3.65 (1H, m), 3.2-3.5 (5H, m), 3.05-3.10 (1H, m), 2.97 (1H, d, J = 18.5 Hz),  
 2.5-2.6 (2H, m), 2.1-2.5 (5H, m), 2.41 (3H, s), 1.9-2.1 (2H, m), 1.7-1.9 (2H,  
 m), 1.5-1.7 (2H, m), 1.2-1.3 (2H, m), 1.09 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.02 (3H, t, J = 7.0  
 Hz), 0.8-0.9 (1H, m), 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>)Mass (ESI) 440 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 33

融点 (°C)

元素分析値

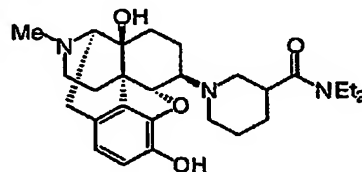
組成式

計算値

実測値

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

6.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.70 (0.5H, d, J = 7.9 Hz), 4.63  
 (0.5H, d, J = 7.9 Hz), 3.2-3.4 (4H, m), 3.09 (1H, d, J = 18.5 Hz), 2.8-3.0 (3H, m),  
 2.60-2.75 (2H, m), 2.3-2.5 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.1-2.2 (2H, m), 1.7-2.0 (3H,  
 m), 1.2-1.7 (6H, m), 1.18 (1.5H, t, J = 7.0 Hz), 1.17 (1.5H, t, J = 7.0 Hz), 1.10  
 (1.5H, t, J = 7.0 Hz), 1.08 (1.5H, t, J = 7.0 Hz), 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>)Mass (ESI) 454 (M+H)<sup>+</sup>

化合物 34

融点 (°C)

元素分析値

組成式

計算値

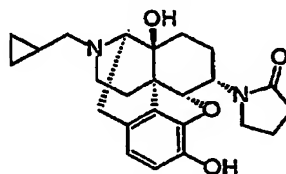
実測値

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.67 (dt,  
 J = 13.5, 3.8 Hz, 1H), 3.68 (td, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 3.35 (td, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H),  
 3.10 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.66-1.70 (m, 11H), 1.57-1.24  
 (m, 4H), 0.90-0.75 (m, 1H), 0.56-0.50 (m, 2H), 0.16-0.09 (m, 2H) 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

2959, 2823, 1655, 1499, 1463, 1310, 1160, 1116, 1070, 1040, 978, 951, 859,  
 802, 759

Mass (EI) 410 (M<sup>+</sup>)



【0187】

【表18】

化合物 35

融点 (°C)

元素分析値

組成式

計算値

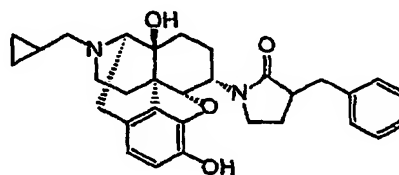
実測値

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.33-7.18 (m, 5H), 6.72 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.79 (d,  $J=4.1$  Hz, 1H), 4.67 (dt,  $J=13.2, 4.1$  Hz, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 3.28 (q,  $J=9.2$  Hz, 1H), 3.21-3.10 (m, 2H), 3.03 (d,  $J=18.7$  Hz, 1H), 2.75-2.55 (m, 4H), 2.42-2.18 (m, 4H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.87-1.68 (m, 2H), 1.58-1.22 (m, 4H), 0.93-0.77 (m, 1H), 0.58-0.50 (m, 2H), 0.15-0.09 (m, 2H) 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

2936, 2858, 1648, 1619, 1498, 1459, 1438, 1321, 1276, 1173, 1119, 1071, 1031, 918, 801, 748, 702

Mass (EI) 500(M<sup>+</sup>)

化合物 36

融点 (°C)

元素分析値

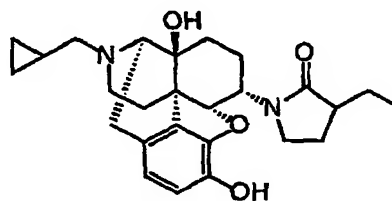
組成式

計算値

実測値

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

6.73 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J=3.8$  Hz, 1H), 4.65 (dt,  $J=13.2, 3.8$  Hz, 1H), 3.56 (q,  $J=8.0$  Hz, 1H), 3.30 (td,  $J=5.9, 3.3$  Hz, 1H), 3.10 (d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 3.03 (d,  $J=18.4$  Hz, 1H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.49-2.10 (m, 5H), 1.95-1.70 (m, 3H), 1.65-1.25 (m, 6H), 0.95 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 0.91-0.81 (m, 1H), 0.56-0.49 (m, 2H), 0.14-0.09 (m, 2H) 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>)Mass (EI) 438(M<sup>+</sup>)

化合物 37

融点 (°C)

元素分析値

組成式 C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·1.00C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub>·1.35H<sub>2</sub>O

計算値 C, 60.00; H, 7.05; N, 4.35.

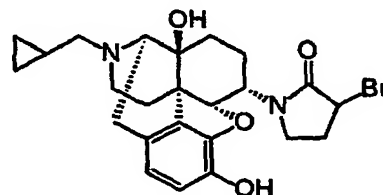
実測値 C, 59.96; H, 7.34; N, 4.37

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

6.73 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 4.84 (d,  $J=4.1$  Hz, 1H), 4.63 (dt,  $J=12.9, 4.1$  Hz, 1H), 3.55 (dt,  $J=9.1, 7.7$  Hz, 1H), 3.30 (td,  $J=9.0, 3.0$  Hz, 1H), 3.09 (d,  $J=6.9$  Hz, 1H), 3.03 (d,  $J=18.4$  Hz, 1H), 2.67-2.13 (m, 8H), 1.94-1.74 (m, 2H), 1.65-1.24 (m, 10H), 0.96-0.78 (m, 4H), 0.57-0.49 (m, 2H), 0.15-0.08 (m, 2H) 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

2928, 1656, 1499, 1459, 1377, 1324, 1262, 1164, 1118, 1070, 942, 859, 796, 752

Mass (EI) 466(M<sup>+</sup>)

【0188】

【表 19】

化合物 38

融点 (°C)

元素分析値

組成式  $C_{28}H_{38}N_2O_4 \cdot 1.15C_4H_6O_6 \cdot 2.80H_2O$ 

計算値 C, 57.01; H, 7.01; N, 4.15.

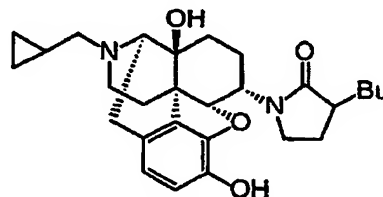
実測値 C, 56.78; H, 7.38; N, 4.06.

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

6.72 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.66 (dt,  $J = 13.5, 4.1$  Hz, 1H), 3.58 (td,  $J = 9.1, 3.0$  Hz, 1H), 3.23 (dt,  $J = 9.3, 8.0$  Hz, 1H), 3.11 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.04 (d,  $J = 18.7$  Hz, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.42-2.06 (m, 5H), 1.98-1.24 (m, 13H), 0.96-0.78 (m, 4H), 0.57-0.49 (m, 2H), 0.15-0.08 (m, 2H) 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

2929, 1656, 1501, 1459, 1377, 1324, 1262, 1164, 1119, 1071, 942, 859, 795, 750

Mass (EI) 466 (M<sup>+</sup>)化合物 39

融点 (°C)

元素分析値

組成式  $C_{32}H_{38}N_2O_4 \cdot 1.10C_4H_6O_6 \cdot 1.55H_2O$ 

計算値 C, 61.58; H, 6.39; N, 3.96

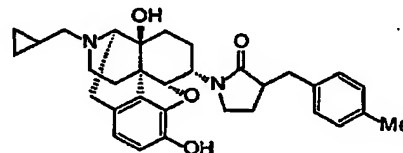
実測値 C, 61.78; H, 6.79; N, 3.96

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

7.08 (s, 4H), 6.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.52 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.84 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.64 (dt,  $J = 13.2, 4.1$  Hz, 1H), 3.44 (dt,  $J = 9.1, 8.2$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 13.5, 3.8$  Hz, 1H), 3.12-2.98 (m, 3H), 2.77 (qd,  $J = 8.6, 3.8$  Hz, 1H), 2.68-2.53 (m, 3H), 2.41-2.16 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.86-1.18 (m, 6H), 0.90-0.78 (m, 1H), 0.57-0.50 (m, 2H), 0.16-0.10 (m, 2H) 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

2925, 1657, 1500, 1459, 1439, 1313, 1263, 1162, 1116, 1069, 939, 858, 795, 751

Mass (EI) 514 (M<sup>+</sup>)化合物 40

融点 (°C)

元素分析値

組成式  $C_{32}H_{38}N_2O_4 \cdot 2.30C_4H_6O_6 \cdot 0.30H_2O$ 

計算値 C, 57.23; H, 6.33; N, 3.45

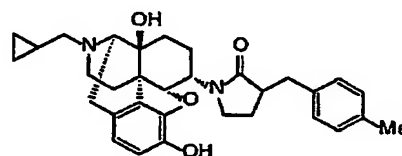
実測値 C, 57.19; H, 6.10; N, 3.24

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

7.14 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.71 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.66 (dt,  $J = 13.2, 3.8$  Hz, 1H), 3.44 (td,  $J = 8.5, 3.5$  Hz, 1H), 3.28-2.99 (m, 4H), 2.74-2.54 (m, 4H), 2.43-2.16 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.05-1.20 (m, 7H), 0.90-0.79 (m, 1H), 0.58-0.50 (m, 2H), 0.16-0.10 (m, 2H) 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

2927, 1656, 1502, 1459, 1439, 1376, 1323, 1271, 1163, 1118, 1070, 941, 858, 797, 754

Mass (EI) 514 (M<sup>+</sup>)

【0189】

【表 20】

化合物 41

融点 (°C)

元素分析値

組成式  $C_{31}H_{35}FN_2O_4 \cdot 1.10C_4H_6O_6 \cdot 2.20H_2O$ 

計算値 C, 58.68; H, 6.05; N, 4.00; F, 2.62

実測値 C, 58.73; H, 6.41; N, 3.87; F, 2.63

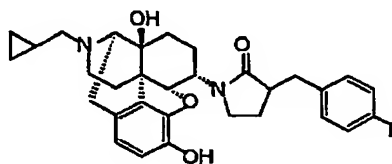
NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

7.15 (dd,  $J = 8.8, 5.4$  Hz, 2H), 6.95 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.70 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H),  
 6.53 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.84 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.64 (dt,  $J = 12.9, 4.1$  Hz, 1H),  
 3.45 (dt,  $J = 9.3, 8.0$  Hz, 1H), 3.18-2.98 (m, 4H), 2.80-2.53 (m, 4H), 2.42-2.16  
 (m, 4H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.86-1.14 (m, 6H), 0.89-0.78 (m, 1H), 0.58-0.49  
 (m, 2H), 0.15-0.08 (m, 2H) 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

2929, 1657, 1509, 1459, 1439, 1313, 1271, 1221, 1159, 1117, 1069, 940, 859,  
 796, 757

Mass (EI) 518(M+)

化合物 42

融点 (°C)

元素分析値

組成式  $C_{31}H_{35}FN_2O_4 \cdot 2.50C_4H_6O_6 \cdot 2.20H_2O$ 

計算値 C, 52.81; H, 5.52; N, 3.09; F, 1.99

実測値 C, 52.75; H, 5.87; N, 3.00; F, 2.04

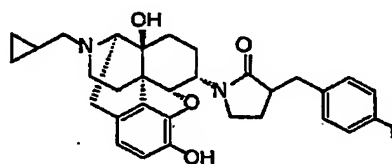
NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

7.20 (dd,  $J = 8.5, 5.2$  Hz, 2H), 6.98 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.71 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H),  
 6.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.67 (dt,  $J = 13.5, 4.1$  Hz, 1H),  
 3.46 (td,  $J = 9.3, 3.6$  Hz, 1H), 3.29-2.99 (m, 4H), 2.74-2.55 (m, 4H), 2.42-2.22  
 (m, 4H), 2.05-1.22 (m, 7H), 0.91-0.80 (m, 1H), 0.58-0.49 (m, 2H), 0.16-0.09  
 (m, 2H) 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

2932, 1657, 1509, 1459, 1439, 1323, 1272, 1222, 1158, 1119, 1071, 941, 859,  
 795, 757

Mass (EI) 518(M+)

化合物 43

融点 (°C)

元素分析値

組成式  $C_{32}H_{35}F_3N_2O_5 \cdot 1.00C_4H_6O_6 \cdot 2.80H_2O$ 

計算値 C, 55.22; H, 5.76; N, 3.65; F, 7.07

実測値 C, 55.07; H, 5.98; N, 3.57; F, 7.26

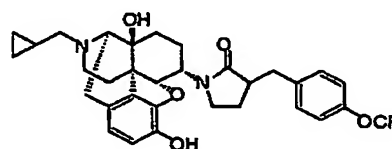
NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

7.22 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.53 (d,  
 $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.63 (dt,  $J = 12.4, 4.1$  Hz, 1H), 3.46 (dt,  $J$   
 $= 9.9, 7.7$  Hz, 1H), 3.21-2.98 (m, 4H), 2.82-2.54 (m, 4H), 2.42-2.16 (m, 4H),  
 2.10-1.96 (m, 1H), 1.87-1.18 (m, 6H), 0.90-0.78 (m, 1H), 0.58-0.49 (m, 2H),  
 0.16-0.09 (m, 2H) 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

2933, 1656, 1613, 1508, 1460, 1439, 1381, 1261, 1224, 1159, 1117, 1070, 939,  
 859, 795, 764

Mass (EI) 584(M+)



【0190】

【表 2 1】

化合物 44

融点 (°C)

元素分析値

組成式  $C_{32}H_{35}F_3N_2O_5 \cdot 1.20C_4H_6O_6 \cdot 3.30H_2O$ 

計算値 C, 53.97; H, 5.64; N, 3.36; F, 6.60

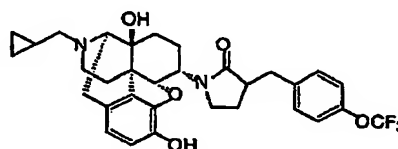
実測値 C, 53.63; H, 5.97; N, 3.40; F, 6.92

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

7.26 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.14 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.72 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.68 (dt,  $J = 13.2, 4.1$  Hz, 1H), 3.50 (td,  $J = 9.6, 3.3$  Hz, 1H), 3.34-2.98 (m, 4H), 2.76-2.54 (m, 4H), 2.42-2.18 (m, 4H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.88-1.60 (m, 2H), 1.58-1.20 (m, 4H), 0.92-0.78 (m, 1H), 0.58-0.50 (m, 2H), 0.16-0.10 (m, 2H) 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

2932, 1656, 1508, 1460, 1440, 1377, 1261, 1223, 1162, 1117, 1070, 940, 860, 795, 763

Mass (EI) 584 (M<sup>+</sup>)

化合物 45

融点 (°C)

元素分析値

組成式  $C_{31}H_{34}N_2O_4 \cdot 1.00C_4H_6O_6 \cdot 2.60H_2O$ 

計算値 C, 60.32; H, 6.41; N, 3.89

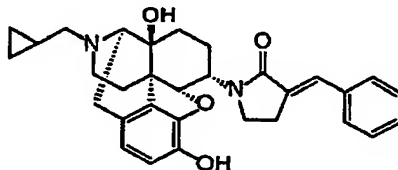
実測値 C, 60.44; H, 6.55; N, 4.03

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

7.50-7.26 (m, 6H), 6.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.94 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.83 (dt,  $J = 13.2, 4.1$  Hz, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.05 (d,  $J = 19.0$  Hz, 1H), 3.03-2.85 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.42-2.17 (m, 4H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.60-1.35 (m, 4H), 0.93-0.76 (m, 1H), 0.58-0.47 (m, 2H), 0.19-0.08 (m, 2H) 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

2927, 2824, 1665, 1636, 1493, 1444, 1370, 1309, 1284, 1157, 1117, 1068, 1034, 942, 858, 798, 748, 690

Mass (EI) 498 (M<sup>+</sup>)

化合物 46

融点 (°C)

元素分析値

組成式

計算値

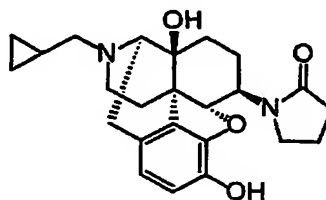
実測値

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

6.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.00 (ddd,  $J = 13.1, 8.2, 4.7$  Hz, 1H), 3.59-3.40 (m, 2H), 3.07 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.03 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H), 2.66-2.02 (m, 11H), 1.65-1.36 (m, 4H), 0.90-0.78 (m, 1H), 0.57-0.49 (m, 2H), 0.16-0.08 (m, 2H) 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

2925, 2849, 1685, 1663, 1499, 1450, 1425, 1375, 1329, 1291, 1239, 1189, 1155, 1128, 1038, 978, 927, 860, 746

Mass (EI) 410 (M<sup>+</sup>)

【0191】

【表 2 2】

化合物 47

融点 (°C)

元素分析値

組成式

計算値

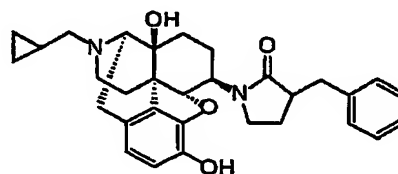
実測値

NMR (ppm)

7.29-7.16 (m, 5H), 6.76 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.98 (ddd,  $J = 12.9, 8.2, 4.4$  Hz, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.17-2.99 (m, 4H), 2.87-2.55 (m, 4H), 2.36 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.25-1.91 (m, 4H), 1.82-1.41 (m, 4H), 1.30-1.24 (m, 1H), 0.85-0.80 (m, 1H), 0.53-0.49 (m, 2H), 0.14-0.06 (m, 2H) 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

2928, 1663, 1498, 1456, 1376, 1325, 1292, 1236, 1185, 1153, 1127, 1037, 987, 918, 858, 802, 746, 700

Mass (EI)500(M<sup>+</sup>)

化合物 48

融点 (°C)

元素分析値

組成式

計算値

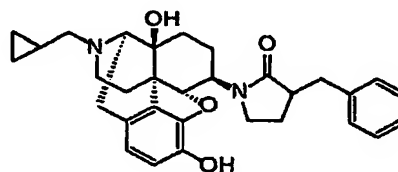
実測値

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.33-7.17 (m, 5H), 6.77 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.98 (ddd,  $J = 12.9, 8.2, 4.7$  Hz, 1H), 3.36-3.25 (m, 3H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.80-2.55 (m, 4H), 2.37 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.26-1.38 (m, 9H), 0.90-0.75 (m, 1H), 0.57-0.48 (m, 2H), 0.15-0.09 (m, 2H) 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

2926, 1655, 1498, 1458, 1377, 1330, 1240, 1187, 1155, 1128, 1037, 986, 921, 859, 750, 702

Mass (EI)500(M<sup>+</sup>)

化合物 49

融点 (°C)

元素分析値

組成式

計算値

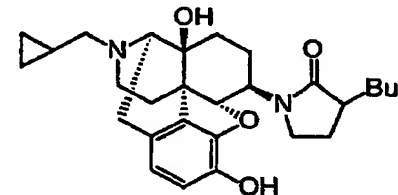
実測値

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

6.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.97 (ddd,  $J = 13.2, 8.2, 4.7$  Hz, 1H), 3.48-3.24 (m, 2H), 3.07 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.03 (d,  $J = 18.7$  Hz, 1H), 2.68-2.41 (m, 3H), 2.37 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.35-2.03 (m, 4H), 1.86-1.23 (m, 11H), 0.94-0.78 (m, 4H), 0.56-0.46 (m, 2H), 0.16-0.08 (m, 2H) 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

2927, 2855, 1656, 1499, 1458, 1377, 1330, 1237, 1187, 1152, 1127, 1038, 986, 921, 859, 800, 747, 703

Mass (EI)466(M<sup>+</sup>)

【0192】

【表 2 3】

化合物 50

融点 (°C)

元素分析値

組成式  $C_{31}H_{34}N_2O_4 \cdot 1.90C_4H_6O_6 \cdot 1.00H_2O$ 

計算値 C, 57.66; H, 6.17; N, 3.80

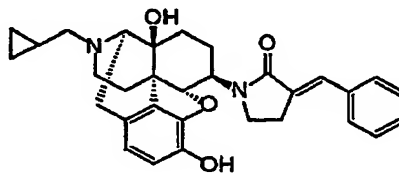
実測値 C, 57.82; H, 5.96; N, 3.49

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

7.49-7.28 (m, 6H), 6.76 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.16 (ddd,  $J = 13.2, 8.2, 4.7$  Hz, 1H), 3.70-3.52 (m, 2H), 3.12-2.98 (m, 4H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.38 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.30-2.08 (m, 3H), 1.71-1.44 (m, 4H), 0.91-0.77 (m, 1H), 0.58-0.49 (m, 2H), 0.16-0.09 (m, 2H) 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

2935, 2822, 1671, 1642, 1496, 1461, 1376, 1323, 1295, 1156, 1116, 1035, 989, 923, 860, 760, 694

Mass (EI) 498 (M<sup>+</sup>)

化合物 51

融点 (°C)

元素分析値

組成式

計算値

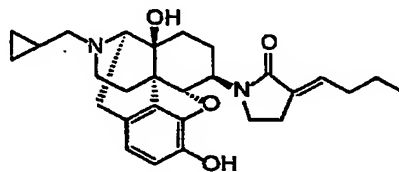
実測値

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

6.75 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.49-6.40 (m, 1H), 4.61 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.09 (ddd,  $J = 13.7, 8.2, 4.7$  Hz, 1H), 3.61-3.30 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.76-2.55 (m, 3H), 2.38 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.30-2.04 (m, 4H), 1.75-1.37 (m, 8H), 1.00-0.77 (m, 4H), 0.59-0.50 (m, 2H), 0.18-0.09 (m, 2H) 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

2926, 1656, 1499, 1450, 1376, 1331, 1289, 1238, 1187, 1152, 1127, 1036, 989, 921, 859, 747

Mass (EI) 464 (M<sup>+</sup>)

化合物 52

融点 (°C)

元素分析値

組成式

計算値

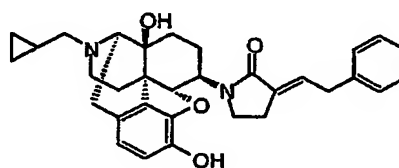
実測値

NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

7.38-7.16 (m, 5H), 6.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.70-6.60 (m, 1H), 6.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.10 (ddd,  $J = 13.5, 8.0, 4.7$  Hz, 1H), 3.65-3.44 (m, 3H), 3.31-2.96 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.68-2.43 (m, 2H), 2.37 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.30-2.02 (m, 4H), 1.68-1.38 (m, 4H), 0.90-0.76 (m, 1H), 0.58-0.45 (m, 2H), 0.18-0.08 (m, 2H) 塩フリー体

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

2925, 1656, 1493, 1451, 1376, 1331, 1292, 1236, 1152, 1128, 1036, 990, 921, 859, 746, 700

Mass (EI) 512 (M<sup>+</sup>)

【0193】

【表 2 4】

化合物 53

融点 (°C)

元素分析値

組成式

計算値

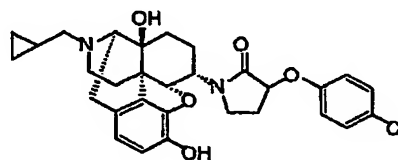
実測値

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.22 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 7.9, 6.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.99 (ddd, J = 12.9, 8.2, 4.4 Hz, 1H), 3.63-3.46 (m, 2H), 3.08 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.68-2.52 (m, 3H), 2.38 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.30-2.06 (m, 4H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 3H), 0.90-0.77 (m, 1H), 0.57-0.48 (m, 2H), 0.17-0.08 (m, 2H) 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

2926, 1686, 1490, 1451, 1331, 1299, 1240, 1187, 1152, 1128, 1091, 1037, 989, 922, 859, 825, 748

Mass (EI) 536(M<sup>+</sup>)

化合物 54

融点 (°C)

元素分析値

組成式

計算値

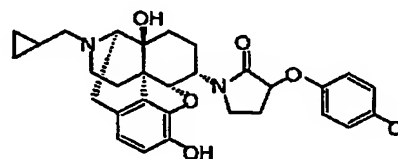
実測値

NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.24 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.00 (ddd, J = 13.7, 8.2, 4.1 Hz, 1H), 3.63 (td, J = 9.3, 3.3 Hz, 1H), 3.43 (dt, J = 9.3, 7.1 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.69-2.52 (m, 3H), 2.38 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.30-2.06 (m, 4H), 1.76-1.40 (m, 4H), 0.90-0.78 (m, 1H), 0.58-0.50 (m, 2H), 0.18-0.10 (m, 2H) 塩フリー体

IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

2927, 1687, 1490, 1452, 1332, 1298, 1241, 1151, 1128, 1092, 1037, 989, 921, 859, 826, 749

Mass (EI) 536(M<sup>+</sup>)

## 【0194】

## 実施例 5 5

ラット律動的膀胱収縮運動に対する作用

SD系雌性ラットをウレタン (1.0g/kg) の腹腔内投与によって麻酔した。動物の尿道口よりポリエチレンチューブを膀胱まで挿入し結紮固定した後、同チューブより生理食塩水を適宜注入 (注入速度: 約0.2ml/min、最大約1.5ml/匹) し膀胱の律動的収縮運動を発現させた。なお、膀胱の律動的収縮運動については、膀胱内に挿入したポリエチレンチューブを介して膀胱内圧を測定することによりモニターした。安定した律動的収縮運動が少なくとも10回認められるのを確認し

た後、被験化合物の各用量溶液を1ml/kgの用量で静脈内投与した。被験化合物投与後10分以内に膀胱内圧が投与直後に示した膀胱内圧の50%以下を示した場合膀胱収縮抑制ありと判定し、再び50%以上の膀胱内圧を示すまでの間を律動的膀胱収縮抑制時間とした。被験化合物の投与溶媒として、被験化合物4、7、8、9、10、13、29、30、31、33および34には生理食塩水を、また被験化合物11、12、14、15、16、17、18、20、21、23、28、46、47および50には10%ジメチルスルホキシド(DMSO)水溶液を、また被験化合物1および2には20%ジメチルスルホキシド(DMSO)水溶液を、また被験化合物5および35には5%キシリトール(Xylitol)水溶液を用いた。なお律動的膀胱収縮抑制時間に少々影響するとされる10%DMSO水溶液、20%DMSO水溶液および5%キシリトール水溶液についても1ml/kgの用量で検討した。この結果を表25に示した。いずれの化合物においても用いた溶媒のみの投与群に比べ律動的膀胱収縮抑制時間の延長が認められた。

【0195】



【表 25】

被験化合物	投与量 (mg/kg 体重)	投与溶媒	例数	平均律動的膀胱収縮抑制時間 (分)
化合物 1	0.1	20% DMSO 水	4	11.7
化合物 2	0.1	20% DMSO 水	4	15.5
化合物 4	0.1	生理食塩水	4	15.6
化合物 5	0.1	5%キシリトール水	4	9.9
化合物 7	1.0	生理食塩水	5	3.8
化合物 8	0.3	生理食塩水	4	6.8
化合物 9	0.1	生理食塩水	6	9.1
化合物 10	0.3	生理食塩水	4	7.8
化合物 11	0.005	10% DMSO 水	5	15.5
化合物 12	0.03	10% DMSO 水	5	16.5
化合物 13	0.03	生理食塩水	4	11.7
化合物 14	1.0	10% DMSO 水	5	7.9
化合物 15	0.01	10% DMSO 水	5	12.2
化合物 16	0.005	10% DMSO 水	5	14.8
化合物 17	0.005	10% DMSO 水	5	13.2
化合物 18	0.01	10% DMSO 水	4	13.7
化合物 20	1.0	10% DMSO 水	5	18.1
化合物 21	1.0	10% DMSO 水	4	19.0
化合物 23	1.0	10% DMSO 水	4	32.0
化合物 28	0.3	10% DMSO 水	4	19.6
化合物 29	1.0	生理食塩水	4	0.8
化合物 30	3.0	生理食塩水	4	2.3
化合物 31	1.0	生理食塩水	5	1.0
化合物 33	3.0	生理食塩水	4	2.1
化合物 34	1.0	生理食塩水	4	9.2
化合物 35	0.3	5%キシリトール水	6	29.9
化合物 46	1.0	10% DMSO 水	4	20.0
化合物 47	1.0	10% DMSO 水	4	21.8
化合物 50	0.1	10% DMSO 水	4	12.8
	1ml/kg	10% DMSO 水	4	3.5
	1ml/kg	20% DMSO 水	4	6.5
	1ml/kg	5%キシリトール水	4	1.3

【0196】

**【発明の効果】**

本発明の頻尿若しくは尿失禁の治療又は予防剤は、優れた頻尿もしくは尿失禁の治療または予防効果を有し、かつ、副作用が少ない。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 副作用が軽減された新規な頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤を提供すること。

【解決手段】 例えば 6  $\beta$ - (3-シクロヘキシルメチリデン-2, 5-ジオキソ-1-ピロリジニル)-17-シクロプロピルメチル-4, 5  $\alpha$ -エポキシ-モルヒナン-3, 14  $\beta$ -ジオール・酒石酸塩のような、特定の構造を有するモルヒナン誘導体を有効成分として含有する頻尿もしくは尿失禁の治療または予防剤を提供した。

【効果】 本発明の頻尿若しくは尿失禁の治療又は予防剤は、優れた頻尿もしくは尿失禁の治療または予防効果を有し、かつ、副作用が少ない。

【選択図】 なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-295616
受付番号	50201518540
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年10月10日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】	平成14年10月 9日
-------	-------------

次頁無

特願 2 0 0 2 - 2 9 5 6 1 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 3 1 5 9 ]

- |          |                          |
|----------|--------------------------|
| 1. 変更年月日 | 1 9 9 0 年 8 月 2 9 日      |
| [変更理由]   | 新規登録                     |
| 住 所      | 東京都中央区日本橋室町 2 丁目 2 番 1 号 |
| 氏 名      | 東レ株式会社                   |
|          |                          |
| 2. 変更年月日 | 2 0 0 2 年 1 0 月 2 5 日    |
| [変更理由]   | 住所変更                     |
| 住 所      | 東京都中央区日本橋室町 2 丁目 2 番 1 号 |
| 氏 名      | 東レ株式会社                   |